

**Zaangażowanie Autorów**

- A – Przygotowanie projektu badawczego  
B – Zbieranie danych  
C – Analiza statystyczna  
D – Interpretacja danych  
E – Przygotowanie manuskryptu  
F – Opracowanie piśmiennictwa  
G – Pozyskanie funduszy

**Author's Contribution**

- A – Study Design  
B – Data Collection  
C – Statistical Analysis  
D – Data Interpretation  
E – Manuscript Preparation  
F – Literature Search  
G – Funds Collection

**Małgorzata Stanosz<sup>1(A,B,C,D,E,F)</sup>, Leszek Myśliwiec<sup>1(A,B,C,D,E,F)</sup>,  
Stanisław Stanosz<sup>2(A,B,C,D,E,F)</sup>**

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

<sup>2</sup> Pracownia Menopauzy i Andropauzy Pomorskiej Akademii Medycznej, Szczecin

## Stężenie markerów tworzenia i resorpcji kości u kobiet ze zmianami zwyrodnieniowymi trzonów kręgów lędźwiowych we wczesnym okresie pomenopauzalnym

*The concentration of bone formation and resorption markers in women with degenerative changes of the lumbar vertebral bodies in the early post-menopausal period*

**Słowa kluczowe:** osteoartrza, estrogeny, prolaktyna, pirydynolina, dezoksyperydynolina  
**Key words:** osteoarthritis, estrogens, prolactin, pyridynolin, dezoksyperydynolin

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów (osteoartrza – OA) jest najczęściej występującym schorzeniem, uwarunkowanym genetycznie, która rozwija się na podłożu chorób wieloukładowych, obejmuje chrząstkę stawową, kości podchrzęstne, błonę maziową oraz struktury miękkie stawów. Celem pracy jest ocena korelacji między gęstością mineralną trzonów kręgów lędźwiowych a stężeniami prolaktyny w warunkach podstawowych i po teście z metoklopramidem.

**Material i metody.** Badaniem objęto 50 kobiet w wieku 50,7±4,4 we wczesnym okresie pomenopauzalnym fizjologicznego przekwitania, które podzielono na dwie grupy, kontrolną i badaną, w zależności od stopnia mineralizacji. W surowicy oznaczono stężenia estradiolu, estronu, prolaktyny podstawowej i po teście z metoklopramidem: stężenie osteokalcyny, prokolagenu, fosfatazy zasadowej kostnej, wapnia całkowitego i zjonizowanego, a w moczu stężenia pirydynoliny, dezoksyperydynoliny i wapnia całkowitego. Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego Statistica Pl wersja 5 firmy StatSoft.

**Wyniki.** U kobiet z osteoartrzą stwierdzono znamienne obniżenie estradiolu, fosfatazy zasadowej, pirydynoliny i dezoksyperydynoliny, znamienne wzrost stężenia prolaktyny podstawowej i po teście z metoklopramidem, oraz nieznamienne obniżenie estronu, prokolagenu, osteokalcyny, wapnia całkowitego i zjonizowanego zarówno w moczu, jak i surowicy.

**Wnioski.** 1. Obniżenie markerów metabolizmu kostnego u kobiet ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa może przemawiać za upośledzeniem funkcji osteoblastów i osteoklastów. 2. Częste występowanie hiperprolaktynemii u kobiet z OA jest wskazaniem do stosowania środków dopaminergicznym w skojarzonym leczeniu tego schorzenia. 3. Brak korelacji liniowej między gęstością mineralną trzonów kręgów lędźwiowych a stężeniem prolaktyny u kobiet z OA sugeruje, że hiperprolaktynemia nie jest jedynym czynnikiem patogennym w zwyrodnieniach kości i stawów.

### SUMMARY

**Background.** Osteoarthritis is a genetically determined disease, which develops in the course of multisystem diseases, spreading to joint cartilage, subchondral bone and soft tissue structures of the joint. The aim of our research was to evaluate the relationship between the mineral density of spinal vertebrae and the concentration of basic progesterone and progesterone after a test with metoclopramid.

**Material and methods.** The research covered a group of 50 women, 50.7±4.4 years of age, in physiological early post-menopause. The subjects were divided into control and experimental groups, depending on the mineral density of the spinal vertebrae. The serum concentrations of estradiol, estron, prolactin, prolactin/MCP, osteocalcin, procollagen, alkali bone phosphatase, total calcium and ionic calcium were tested, as well as the urine levels of pyridynolin, deoxyppyridynolin and total calcium.

**Results.** In women with osteoarthritis, the concentrations of estradiol, alkali bone phosphatase, pyridynolin and deoxyppyridynolin were significantly decreased, while after the metoclopramid test the concentrations of basic prolactin and prolactin were significantly increased, and the concentrations of estron, procollagen, osteocalcin, total calcium and ionic calcium were insignificantly decreased in urine and serum.

**Conclusions.** The decrease of bone metabolism markers in women with osteoarthritis may contribute to osteoblast and osteoclast dysfunction. Dopaminergic treatment should be used in women with osteoarthritis who have frequent hyperprolactinemic problems. The lack of correlation between the mineral density of spinal vertebrae and the concentration of pyridynolin and deoxyppyridynolin in women with osteoarthritis suggests that resorption disorders are not the main pathogenic factor in osteoarthritis.

Liczba słów/Word count: 2595

Tabele/Tables: 4

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 26

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr Małgorzata Stanosz  
ul. Libelta 67 a, 71-274 Szczecin  
tel./fax: (0-91) 487-32-25, e-mail. magnum@med.pam.szczecin.pl

Otrzymano / Received 24.11.2005 r.  
Zaakceptowano / Accepted 14.06.2006 r.

## WSTĘP

Choroba zwyrodnieniowa stawów (osteoartroza (OA) jest najczęściej występującym schorzeniem w populacji ludzkiej, które prowadzi do inwalidztwa oraz istotnych wydatków związanych z ochroną zdrowia [1,2,3]. Badania epidemiologiczne wykazują, że w Polsce na zmiany zwyrodnieniowe kości i stawów cierpi około 8 mln ludzi po 50 roku życia, które u mężczyzn rozwijają się przed 45 rokiem życia, a u kobiet po 50 roku życia. Według Altmana i wsp. OA dzieli się na pierwotną i wtórną [4]. Pierwotna, utajona osteoartroza jest uwarunkowana genetycznie, rozwija się najczęściej w drobnych stawach rąk, a następnie obejmuje duże stawy – kolanowe i biodrowe. Natomiast OA wtórna jest schorzeniem wieloczynnikowym, rozwijającym się na podłożu chorób wieloukładowych oraz czynników środowiskowych i jatrogennych, obejmując kości i chrząstkę stawową, kości podchrzęstne, błonę maziową oraz struktury miękkie stawów. Osteoartroza wtórna ma charakter przewlekły i postępujący, objawia się początkowo bólami i ograniczeniem ruchomości stawów, sztywnością, stanem zapalnym i wysiękiem, w którym biorą udział mediatory stanów zapalnych i cytokiny [4,5,6].

Choroba zwyrodnieniowa, mimo społecznego charakteru, pozostaje w cieniu innych schorzeń metabolicznych i układowych, jak: osteoporoza, nadciśnienie, cukrzyca i nowotwory. Mimo dużych postępów w zakresie etiopatogenezy OA, nadal brak jest metod wczesnego różnicowania tego schorzenia, kiedy proces obejmuje wyłącznie kości szkieletu, bez zajęcia stawów. Większość informacji związanych z przebudową kości ogranicza się do oceny stężeń markerów tworzenia i resorpcji kości będących pod kontrolą czynników systemowych, z pominięciem lokalnych regulacji procesów przebudowy kości [7,8]. Zaburzenia systemowych lub lokalnych regulacji mogą prowadzić do patologicznych zmian w układzie kostnym [9].

W związku z częstym występowaniem hiperprolaktynemii u kobiet ze zmianami zwyrodnieniowymi kości i stawów dokonano oceny korelacji między gęstością mineralną trzonów kręgow łędźwiowych a stężeniami prolaktyny w warunkach podstawowych i po teście z metoklopramidem, stężeniami hormonów płciowych oraz markerami tworzenia i resorpcji kości.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 50 wyselekcjonowanych kobiet w wieku 45-55 we wczesnym okresie pomenopauzalnym fizjologicznego przekwitania, co oznacza do trzech lat od ostatniej miesiączki, z negatywnym wywiadem

chorobowym w kierunku chorób metabolicznych, bez nałogów, z prawidłowymi cyklami miesięczkowymi, zamieszkujące aglomeracje miejskie, które przez sześć miesięcy nie stosowały żadnej terapii hormonalnej i preparatów z mikroelementami. W zależności od stopnia mineralizacji trzonów kręgow łędźwiowych kobiety podzielono na dwie grupy. Grupa I kontrolna w wieku  $51,1 \pm 3,3$  obejmowała 24 kobiety z prawidłową mineralizacją trzonów kręgow łędźwiowych, odpowiadającą wartościom referencyjnym aparatu, T-score wynosił -1. Grupę II (w wieku  $50,4 \pm 6,3$ ) stanowiło 26 kobiet, u których gęstość mineralna trzonów kręgow łędźwiowych była powyżej wartości referencyjnej, T-score wynosił +2.5. Badania stopnia gęstości mineralnej trzonów kręgow łędźwiowych obu grup oceniano densytometrem Lunar Corporation metodą DEXA oraz tomografem firmy Siemens Somaton Plus-4, techniką pojedynczej energii (SEQCT) a uzyskane wartości wyrażono w  $\text{mg}/\text{cm}^3$ . Stężenia estradiolu oznaczono metodą radioimmunologiczną zestawami firmy bioMerieux, estronu i prolaktyny metodą izotopową, fosfatazę zasadową kostną metodą fotometryczną Chitachi [10], osteokalcyiny i prokolagenu metodą immunoenzymatyczną Elisa [11], stężenie całkowitej pirydynoliny i dezoksypirydynoliny w moczu ze zbiórki nocnej oznaczono metodą chromatografii cieczowej wysokociśnieniowej (HPLC) z fluorometryczną detekcją przy pomocy zestawu BIO-RAD [12]. Stężenia wapnia całkowitego metodą kolorymetryczną, a wapnia zjonizowanego elektrodą jonoselektywną firmy Ciba Corning, typ 634 [13]. Analizy statystyczne wyników z przeprowadzonych badań wykonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica Pl wersja 5, firmy StatSoft [14]. Współczynniki korelacji między stężeniami prolaktyny i gęstością mineralną trzonów kręgow łędźwiowych przeprowadzono testem rang Spearmana, przyjmując za poziom istotności te wartości dla których  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

Uzyskane wyniki z badań klinicznych, biochemicznych i tomograficznych zestawiono w postaci czterech Tabel. Z Tabeli 1, przedstawiającej charakterystykę badanych kobiet, wynika, że pod względem wieku, wskaźnika masy ciała, regionu zamieszkania, rodności i nałogów, okresu pomenopauzalnego nie wykazują różnic.

Tabela 2 przedstawia tomograficzną ocenę gęstości mineralnej trzonów kręgow łędźwiowych wyrażoną w  $\text{mg}/\text{cm}^3$ . Wynika z niej, że u kobiet z OA stopień mineralizacji był istotnie większy L1, L2, L4 ( $p < 0,0001$ ), natomiast L3 i L5 ( $p < 0,00001$ ) w porów-

Tab. 1. Charakterystyka ogólna badanych kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa

Tab. 1. General characteristics of early postmenopausal women with osteoarthritis of the spinal vertebrae

Grupa	n	Wiek	Ostatnia miesiączka w miesiącach	Masa	BMI	Rodność	Palenie tytoniu
I	24	51,11 ±3,31	19,6 ±6,9	76,67 ±4,6	24,6 ±4,1	1,9 ±0,3	0,8 ±0,02
II	26	50,36 ±6,35	20,6 ±6,4	72,53 ±4,3	25,9 ±5,1	2,1 ±0,5	0,9 ±0,01
p		>0,89	>0,53	NS	>0,25	NS	NS

Tab. 2. Gęstość trzonów kręgowych lędźwiowych u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa

Tab. 2. Mineral density of lumbar vertebral bodies in early postmenopausal women with osteoarthritis of the spinal vertebrae

Grupa	n	BMD	Gęstość trzonów kręgowych wyrażona w mg hydroksyapatytu na cm <sup>3</sup>					Normy referencyjne	Współczynnik korelacji Spearmana	
			L1	L2	L3	L4	L5		PRL	PRL/MCP
I	24	1,175 ±0,06	148,4 ±36,5	147,4 ±36,5	149,4 ±36,1	152,4 ±35,0	153,8 ±83,1	144 ±9,1	r 0,048; p>0,8	r 0,076; p>0,71
II	26	1,350 ±0,122	208,9 ±41,6	214,1 ±38,1	207,1 ±43,2	201,4 ±43,6	214,0 ±39,9	150 ±11,2	r 0,160; p>0,44	r 0,044; p>0,83
p		<0,05	<0,0001	<0,0001	<0,00001	<0,0001	<0,00001	NS		

Tab. 3. Stężenie gonadotropin, estrogenów oraz prolaktyny podstawowej i po teście z metoklopramidem (MCP) u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa

Tab. 3. Concentrations of gonadotrophins, estrogens, and prolactin, both basic and after metoclopramid (MCP) test, in early postmenopausal women with osteoarthritis of the spinal vertebrae

Grupa	n	Wiek	FSH U/L	LH U/L	Estron pmol/ml	Estradiol Pmol/ml	PRL mU/L	PRL/MCP mU/L
I	24	51,11 ±3,31	67,65 ±33,70	39,96 ±13,78	103,0 ±25,0	234,2 ±129,8	243,7 ±79,3	3123,6 ±1349,8
II	26	50,36 ±6,35	64,15 ±26,70	45,91 ±21,95	114,9 ±29,5	171,6 ±163,8	335,6 ±120,9	4794,4 ±2016,4
p		>0,89	>0,72	>0,35	>0,29	<0,04	<0,01	<0,01

naniu z wartościami grupy kontrolnej. Natomiast wartości referencyjne kobiet z OA w porównaniu z grupą kontrolną nie wykazywały różnic.

Tabela 3 przedstawia średnie stężenie badanych hormonów, z której wynika, że u kobiet z osteoartrozą stężenie estradiolu ( $p<0,04$ ) było znacząco niż-

sze, prolaktyny podstawowej i po teście z metoklopramidem ( $p<0,01$ ) były znacząco wyższe w porównaniu z wartościami grupy kontrolnej, natomiast stężenia gonadotropin i estronu nie wykazywały istotnych różnic.

Tab. 4 Stężenie markerów tworzenia i resorpcji kości u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa

Tab. 4. Concentrations of bone formation and resorption markers in early postmenopausal women with osteoarthritis of the spinal vertebrae

Gr	n	Wiek	Markery tworzenia kości			Markery resorpcji kości				
			Prokolagen ng/ml	Osteokalcyna ng/ml	Fosfataza zasadowa kostna U/L	Pirydynolina ng/ml	Dezoksypirydynolina ng/ml	Wapń w surowicy mmol/L		Wapń całkowity w moczu
								Całkowity	Zjonizowany	
I	24	51,11 ±3,31	139,7 ±26,4	14,7 ±5,3	34,1 ±17,7	70,3 ±26,3	19,1 ±6,03	2,49 ±0,14	0,76 ±0,08	3,26 ±0,95
II	26	50,36 ±6,35	130,7 ±37,2	12,9 ±6,8	23,2 ±7,9	52,1 ±16,01	14,5 ±6,4	2,27 ±0,6	0,61 ±0,15	2,52 ±0,19
p		>0,89	>0,4	>0,81	<0,03	<0,004	<0,02	>0,001	>0,01	>0,001

Stężenia markerów tworzenia i resorpcji kości zestawiono w Tabeli 4. Wynika z niej, że w porównaniu z wartościami grupy kontrolnej aktywność kostnej postaci fosfatazy zasadowej była znamienne niższa ( $p<0,03$ ), a stężenie prokolagenu i osteokalcyniny były nieznamienne niższe. Natomiast w zakresie resorpcji kości u kobiet z OA stwierdzono znamienne niższe stężenia w moczu: pirydynoliny ( $p<0,004$ ), dezoksypirydynoliny ( $p<0,02$ ) oraz nieznamienne niższe stężenia wapnia całkowitego w moczu oraz wapnia całkowitego i zjonizowanego w surowicy w porównaniu z wartościami grupy kontrolnej.

## DYSKUSJA

Zmiany zwyrodnieniowe stawów i kości są jednym z wielu schorzeń cywilizacyjnych narządu ruchu, które dość często prowadzą do jego niewydolności. W początkowym okresie przebieg choroby jest bezobjawowy z wyjątkiem sporadycznych bólów kostnych i niewielkiego ograniczenia amplitudy ruchów. Spośród wielu czynników mających wpływ na wystąpienie OA wymienia się przewlekłe zapalenie stawów na podłożu reumatoidalnym i wiek [15, 16]. Hipoteza roli wieku nie jest w pełni wyjaśniona [17,18]. U kobiet ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa występuje znamienne wzrost gęstości mineralnej trzonów kręgow łędźwiowych ( $p<0,001$ ). Wzrost ten spowodowany jest nie tylko sklerotyzacją trzonów kręgowych, krążków międzykręgowych i wyrostków kolczystych, ale również cechuje się zmianami metabolicznymi przebudowy budowy kości na poziomie komórkowym. Zmianom tym towarzyszą zaburzenia równowagi między tworzeniem i degradacją kości, chrząstki stawowej, podchrzęstnej

części kości, która prowadzi do trwałego uszkodzenia strukturalnego upośledzenia funkcji stawów, osłabienia aktywności zawodowej, społecznej i pogorszenie jakości życia. Stwierdzone w obecnych badaniach obniżenie stężeń markerów przebudowy kości u kobiet z OA przemawia za obniżeniem aktywności komórek kostnych, odpowiedzialnych głównie za resorpcję kości, ponieważ w zakresie tworzenia kości tylko aktywność fosfatazy zasadowej kostnej była znamienne niższa ( $p<0,03$ ). Obniżony metabolizm kostny z OA może być spowodowany znamienym wzrostem stężeń prolaktyny, zarówno jawnej jak i utajonej ( $p<0,01$ ) oraz obniżeniem stężenia estradiolu ( $p<0,04$ ). Działanie prolaktyny na metabolizm kostny jest różnie interpretowany. Według Schlechte i wsp. [19] prolaktyna działa bezpośrednio hamująco na komórki kostne, natomiast inni autorzy sugerują drogę pośrednią poprzez hamujący wpływ prolaktyny na syntezę i wydzielanie estrogenów [20]. Fabri i wsp. [21] potwierdzają w swoich badaniach rolę estrogenów w metabolizmie kostnym. Znamienne częste występowanie hyperprolaktynemii w poprzednich badaniach [17] oraz obecnych u kobiet ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa sugeruje, że ten czynnik hormonalny może odgrywać jedną z głównych ról w patogenie OA, mimo braku korelacji między gęstością mineralną a stężeniem prolaktyny w grupie I ( $r=0,048$ ;  $p>0,8$ ), PRL/MCP ( $r=0,076$ ;  $p>0,71$ ), oraz w grupie II ( $r=0,160$ ;  $p>0,44$ ), PRL/ MCP ( $r=0,044$ ;  $p>0,83$ ) Wyniki te nie są zgodne z wynikami Seriola B. i wsp., który uzyskał znamienne dodatnią korelację między gęstością mineralną trzonów kręgow łędźwiowych a stężeniem prolaktyny [22]. Wyniki są zgodne w oparciu o analizy statystyczne testem t-Studenta, a nie zgodne w ocenie korelacji testem rang Spearmana.

Wpływ hiperprolaktynemii na tkankę kostną był przedmiotem licznych badań klinicznych w zakresie osteopenii i osteoporozy [17,20]. Natomiast wpływ hiperprolaktynemii na zwyrodnienia kości są skąpe i niejednoznaczne. Wykazano wzrost gęstości mineralnej kości po zastosowaniu leków dopaminergicznych stosowanych przez okres 6 miesięcy [23,24]. Również Glazemur i wsp. [25] sugerują, że hiperprolaktynemia, powodująca brak cykli miesięczkowych i niedobór estrogenów, powinna być wskazaniem do profilaktycznego stosowania bromokryptyny. Stosowanie tego leku w profilaktyce osteoartrozy jest jednym z kierunków badań zaburzeń metabolicznych w kości. Kibański i wsp. [26] wykazali, że leczenie hiperprolaktynemii bromokryptyną u większości kobiet z zaburzeniami metabolicznymi kości normalizuje stężenie prolaktyny w surowicy.

## WNIOSKI

1. Obniżenie markerów metabolizmu kostnego u kobiet ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa może przemawiać za upośledzeniem funkcji osteoblastów i osteoklastów.
2. Częste występowanie hiperprolaktynemii u kobiet z OA jest wskazaniem do stosowania środków dopaminergicznych w skojarzonym leczeniu tego schorzenia.
3. Brak korelacji liniowej między gęstością mineralną trzonów kręgow łędźwiowych a stężeniem prolaktyny u kobiet z OA sugeruje, że hiperprolaktynemia nie jest jedynym czynnikiem patogennym w zwyrodnieniach kości i stawów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Filipowicz-Sosnowska A, Moskalewicz B, Maśliński W. Choroby reumatyczne w świetle dekady kości i stawów. W: Kruczuński J (red.). Dekada kości i stawów, 2000-2010. Kraków; 2000. str. 91-105
2. Kelsey JL, Hochbery MC. Epidemiology of chronic musculoskeletal disorders. *Ann Rev Public Health* 1988; 9: 379-401
3. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC i wsp. Estimates of the prevalence of arthritis in selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-799
4. Altman R, Asch E, Bloch D i wsp. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis; classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis and Rheum* 1986; 29: 1039-1049
5. Brandt D i wsp. Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 1039-49
6. Szczepański L. Choroby zwyrodnieniowe stawów (osteoartroza). *Reumatol* 2000; 38: 87-95

7. Faped N, Barinkton NA, Blunsohn A i wsp. Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 867-71
8. Prince T, Hesp R, Mitchell R. Bone density in generalized osteoarthritis. *J Rheumatol* 1987; 14: 560-2
9. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in richer bone cell cultures. *Ann Rev Med* 1991; 42: 17-24
10. Tietz NW, Rinker AD, Shaw LM. JFCC method for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 5. JFCC method for alkaline phosphatase (orthosphoric-monomer phosphohydrolase, alkaline potinum EC 3.131). *J Clin Chem Biochem* 1983; 21: 731-48
11. Risteli L i wsp. Biochemical markers of bone metabolism. *Ann Med* 1993; 25: 385-93
12. Marowska J, Łukaszkiewicz J, Kobylińska M i wsp. Wydalanie pirydynoliny i dezoksyperydynoliny w moczu u dzieci zdrowych w zależności od wieku. *Pol Tyg Lek* 1993; 48: 39-42
13. Coms CM, Ludman CJ. Some observations on the nature of the calcium-cresolphthalein complex reaction and its relevance to the clinical laboratory. *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 345-351
14. Stanisz A. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program Statistica PC wersja 5, firmy StatSoft. Kraków: 1998
15. Harada A, Okuizumi H, Miyagi N i wsp. Correlation between bone mineral density and intervertebral disc degeneration. *Spine* 1998; 23: 857-61
16. Nuti R, Righi G, Martini G i wsp. Diagnostic approach to osteoporosis and spondyloarthritis on postmenopausal women by total body dual photon absorptiometry. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 47-51
17. Stanosz S, Żochowska E, Kozłowski A i wsp. Stężenie prolaktyny i gęstość mineralna kości u kobiet ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa. *Terapia* 2000; 1: 48-50
18. Aurich M, Pool RA, Reynier A i wsp. Matrix homeostasis in ageing normal human angle cartilage. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2903-10
19. Schlechte J, Scherman B, Martin N. Bone density in amenorrheic women with and without hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1120-3
20. Kibański A, Neer R, Beitings S i wsp. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Eng J Med* 1981; 303: 1511-15
21. Fabri G, Petraglia F, Segre A i wsp. Reduced spinal bone density in young women with amenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 41: 117-22
22. Seriola B, Ferreti V, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Serum prolactin concentrations in male patients with rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 258-62
23. Kayth MJ, Legyel AM, Veira JG. Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26: 933-41
24. Caraceni MP, Corghi E, Ortolani S i wsp. Increased forearm bone mineral content after bromocriptine treatment in hyperprolactinemia. *Calcif Tissue Int* 1985; 37: 687-9
25. Glazener CM, Sargoot AJ, Jackson PPC i wsp. Osteoporosis and amenorrhea in young women. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 255-61
26. Kibański A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Eng J Med* 1986; 315: 542-6