

Vztah medzi hodnotami prolaktínu a mierou funkčnej neschopnosti hodnotenej dotazníkom HAQ u pacientov s reumatoidnou artritídou

Ž. Macejová¹, I. Nagyová², D. Trejbal³, I. Lazúrová¹

¹ I. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc.

² Ústav humanitných vied Prírodovedeckej fakulty UPJŠ, Košice, Slovenská republika

³ IV. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Ivan Tkáč, CSc.

Súhrn: Reumatoidná artritída (RA) je chronické zápalové ochorenie kĺbov, ktorého etiopatogenéza nebola jednoznačne dokázaná. Zistenie, že prolaktín (PRL) ovplyvňuje imunitný systém podnietil vznik úvah, že môže zasahovať do etiopatogenézy RA. Dôsledky RA spočívajú v deštrukcii kĺbovej chrupavky a príľahlej kosti, čo spôsobuje bolesť a obmedzenie funkcie kĺbu. *Cieľom práce* bolo vyšetriť bazálne a stimulované hodnoty prolaktínu u pacientov s RA a nájsť vzťah medzi hladinami prolaktínu, zápalovými markermi a funkčným stavom pacienta. *Súbor a metódy:* Autori vyšetrili 40 pacientov, počet žien: 31, priemerný vek 46,6 rokov, počet mužov: 9, priemerný vek: 34,7 rokov. Ako kontrolu vyšetrili 30 dobrovoľníkov, priemerný vek: 35,17 rokov. Hladiny prolaktínu boli stanovované chemiluminiscenčnou metódou – imunochemická reakcia s monoklonálnou protilátkou na prístroji Imunolite. Funkčný stav pacienta autori hodnotili Stanfordským dotazníkom hodnotiacim zdravie pomocou indexu disability (HAQ). *Výsledky:* Hodnoty PRL u pacientov s RA boli vyššie (10,9 ng/ml) v porovnaní so zdravou populáciou (6,9 ng/ml), bez štatistickej významnosti. Po i.v. stimulácii TRH však došlo k štatisticky významnému zvýšeniu PRL – pacienti s RA 20 min. po stimulácii 58,4 ng/ml, 60 min. po stimulácii 32,5 ng/ml, kontrolná skupina 20 min. po stimulácii 30,9 ng/ml, 60 min. po stimulácii 16,4 ng/ml. Pozitívna korelácia bola nájdená medzi hodnotami PRL a mierou funkčnej neschopnosti hodnotenej dotazníkom HAQ. *Záver:* V práci autori zistili, že hyperprolaktinémia je spojená s výraznejším funkčným postihnutím hodnoteným dotazníkom HAQ. Vzťah pozitívnej korelácie medzi hladinami PRL a mierou funkčnej neschopnosti sa dá vysvetliť dvojako. Hyperprolaktinémia je často spojená s prejavmi depresívneho ladenia pacienta, ktoré by mohlo ovplyvniť pacienta aj pri vyplňaní dotazníka funkčnej neschopnosti (HAQ). Zároveň to však môže znamenať, že funkčná neschopnosť pôsobí na pacienta ako stresový faktor a teda, že možno sám spôsobuje hyperprolaktinemický stav.

Kľúčové slová: reumatoidná artritída – prolaktín – funkčná neschopnosť – HAQ

The relation between prolactin values and the degree of functional disability assessed by a HAQ questionnaire in patients with rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of joints the etiopathogenesis of which is still uncertain. The finding that prolactin (PRL) has an influence on immunity has lead to assumptions that it may interfere with RA etiopathogenesis. The consequences of RA consist in the destruction of joint cartilage and the adjacent bone, which causes pain and restricts the function of the affected joint. The objective of the study was to examine basally stimulated prolactin values in patients with RA in order to identify the relation between prolactin levels, inflammation markers and the patient's functional condition. *Set and methods:* The authors examined 40 patients of which 31 women aged on average 46.6 years, and 9 men, aged on average 34.7 years. A verification set of 30 volunteers was examined, aged on average 35.17 years. Prolactin levels were measured by chemiluminiscent method – immunochemical response with monoclonal antibody – using the Imunolite device. The authors evaluated the patient's functional condition using the Stanford questionnaire for health condition assessment, applying the disability index (HAQ). *Results:* PRL values for patients with RA were higher (10.9 ng/ml) as compared with healthy population (6.9 ng/ml), without statistical significance. However, after i. v. stimulation of TRH a statistically significant increase in PRL was recorded – 20 minutes after 58.4 ng/ml stimulation and 60 minutes after 32.5 ng/ml stimulation in patients with RA, and 20 minutes after 30.9 ng/ml, and 60 minutes after 16.4 ng/ml stimulation in the verification group. A positive correlation was detected between the PRL values and the rate of functional disability assessed by the HAQ questionnaire. *Conclusion:* The study showed that hyperprolactinemia is linked with a higher rate of functional disability assessed by the HAQ questionnaire. There are two possible explanations for the positive correlation between PRL levels and the rate of functional disability. Hyperprolactinemia is often associated with depressive mood symptoms of the patient, which may also be reflected in the patient's answers filled in the functional disability questionnaire (HAQ). At the same time, this may mean that the functional disability is a stress factor for the patient and that it may be the patient proper to cause the hyperprolactinemic condition.

Key words: rheumatoid arthritis – prolactin – functional disability – HAQ

Úvod

Reumatoidná artritída (RA) je chronické zápalové ochorenie kĺbov, ktoré postihuje predilekčne synoviálne kĺby, s rozličnými mimokĺbovými prejavmi.

Etiopatogenéza RA je multifaktoriálna. Napriek mnohoročnému úsiliu sa dodnes nepodarilo jednoznačne objasniť faktory, ktoré majú príčinnú súvislosť s RA. Zistilo sa, že ide vždy o spoluúčasť viacerých faktorov – endogénnych a exogénnych. Z endogénnych faktorov dôležitú úlohu zohrávajú hormóny. Neuroendokrinný a imunitný systém sú navzájom funkčne prepojené. Imunosupresívne účinky glukokortikoidov sú dávno známe a liečebne využívané. V literatúre sa môžeme stretnúť s množstvom prác zaoberajúcich sa sledovaním hladín prolaktínu a jeho účinkami na etiopatogézu autoimunitných ochorení [12,17,16].

Bolo zistené, že ženy, ktoré nemajú deti a ženy tesne po pôrode, ktoré koja svoje deti, majú vyššie riziko vzniku alebo relapsu reumatoidnej artritídy [13]. Tieto zdanlivo odlišné dva stavy majú spoločnú hyperprolaktinémiiu. Zvýšené riziko vzniku RA po pôrode súvisí s kojením, v priebehu prvých 12 mesiacov po pôrode u kojacej matky je toto riziko až 5 násobne vyššie [3]. Ženy s ťažším prie-

behom RA mali v anamnéze viac pôrodov a dlhšie obdobie kojenia ako ženy s ľahkým priebehom RA [8]. Existujú však aj práce, ktoré tento nález nepotvrdili a naopak, zistili, že dlhšie obdobie kojenia bolo spojené s nižším rizikom vzplanutia RA [9]. V priebehu tehotenstva dochádza k zmierneniu symptómov RA, avšak s následným zhoršením klinického stavu v popôrodnom období [2].

U hyperprolaktinemických pacientov s RA bolo nevyhnutné na zvládnutie ochorenia použiť vyššie dávky kortikoidov v porovnaní s pacientmi s normálnymi hodnotami PRL [11].

Priebeh RA je ťažko predvídateľný. Kĺbová bolesť a stuhnutosť vedú k obmedzeniu funkcie kĺbu. Dlhotrávajúca synovitída končí progresívnou deštrukciou kĺbovej chrupky a priľahlej kosti. Takéto kĺbové poškodenie spolu s bolesťou a stuhnutosťou spôsobuje fyzickú neschopnosť choreho. Funkčný stav je teda výsledkom poškodenia, nespôsobilosti a handicapu. Funkčný stav hodnotíme štandardizovanými klinickými metódami, ktoré zaznamenávajú, ako sa pacient cíti, čo mu dovoľuje jeho zdravie robiť, ako sa vie prispôsobiť zmeneným podmienkam a ako subjektívne hodnotí vplyv choroby na svoj život. Najčastejšie ide o mierky a stupnice v dotazníkovej forme.

Stanfordský dotazník hodnotiaci zdravie pomocou indexu disability (HAQ) patrí medzi najviac používané dotazníkové metódy. Viaceré štúdie dokázali, že vlastnosti tejto mierky sú vhodným prínosom na posúdenie dôsledkov artritídy u pacientov s RA [5] a potvrdili validitu a reliabilitu slovenskej verzie HAQ [15].

Súbor chorých a metódy

Vyšetřili sme 40 pacientov sledovaných v reumatologickej ambulancii FNŠP alebo hospitalizovaných na I. a II. internej klinike FN L. Pasteura Košice, ktorí spĺňali ARA diagnostické kritériá reumatoidnej artritídy [1]. Súbor tvorilo 31 žien a 9 mužov. Charakteristika pacientov je v tab. 1. Pacienti nemali súčasne iné závažné ochorenie a nepatrili do IV. triedy ARA funkčnej klasifikácie [14]. U žiadneho pacienta nebola známa príčina sekundárnej hyperprolaktinémie ako napr. prolaktinóm, obličkové poškodenie, hypotyreóza, ani neužíval lieky, ktoré by zvyšovali hladiny prolaktínu. U všetkých pacientov bolo vykonané celkové klinické a laboratórne vyšetrenie. Laboratórne vyšetrenia sme vykonávali za rovnakých podmienok. Stanovovali sme: sedimentáciu erytrocytov, krvný obraz, reaktanty akútneho zápalu, celkové bielkoviny, elektroforézu bielkovín, bazálne a stimulované hladiny prolaktínu. Na stimuláciu sme použili tyreoliberín (TRH) 0,2 mg firmy Berlin-Chemie, ktorú sme aplikovali vo forme rýchlej intravenózne infúzie. Po i.v. aplikácii 0,2 mg syntetického tyreoliberínu sme odobrali vzorky krvi po 20 a po 60 minútach. Je známe, že TRH je mohutným stimulátorom sekrecie prolaktínu a vyšetřovanie stimulovaných hodnôt prolaktínu sa považuje za oveľa citlivejší indikátor sekrecie hormónu ako vyšetřenie bazálnych hladín. Test sme robili ráno, nalačno, 2 hodiny po prebudení. U žien sme odber realizovali na 10. deň menštruačného cyklu. Vyšetřenie sme realizovali v laboratóriu

Tab. 1. Charakteristika pacientov s reumatoidnou artritídou a kontrolného súboru.

Pacienti s reumatoidnou artritídou

muži : ženy	9 : 31
priemerný vek mužov	34,75 rokov (20–46 rokov)
priemerný vek žien	46,6 rokov (19–70 rokov)
počet žien po menopauze	6 (19,35 %)
pozitivita RF/LFT	23 (57,5 %)
pozitivita HLA B27	3 (7,5 %)
liečba	NSA, antimalariká

Zdraví dobrovoľníci

muži : ženy	9 : 21
priemerný vek mužov	34,2 rokov (25–51 rokov)
priemerný vek žien	36,6 rokov (20–52 rokov)

NSA – nesteroidové antiflogistiká

Tab. 2. Priemerné hodnoty PRL po i.v. stimulácii TRH u pacientov s RA a u kontrol.

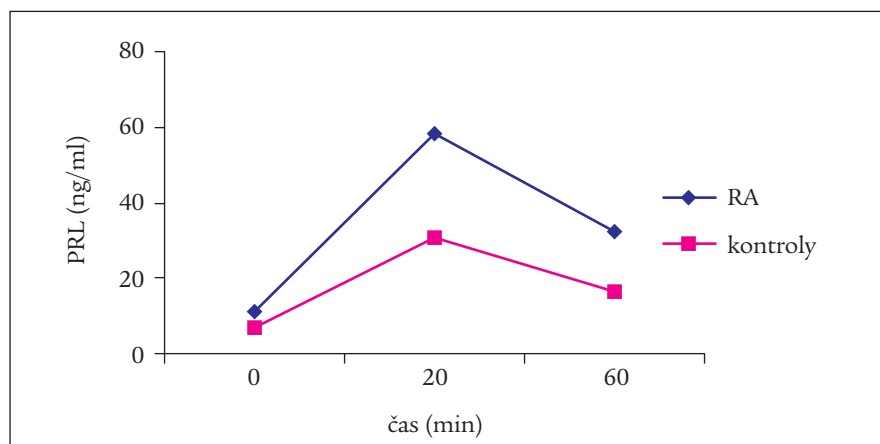
Čas (min)	Hodnoty PRL (ng/ml) po i.v. aplikácii TRH u pacientov s RA n = 40 priemerné hodnoty a SD	Medián Modus	Hodnoty PRL (ng/ml) po i.v. aplikácii TRH, kontrolná skupina n = 30 priemerné hodnoty a SD	Medián Modus
0	10,903 ± 5,051	9,785 8,2	6,952 ± 3,890	5,95 4,7
20	58,479 ± 19,901	55,25 5,2	30,982 ± 14,834	28,29 19,5
60	32,567 ± 9,999	29,85 25,2	16,43 ± 7,815	17,25 12,1

PRL – prolaktín; TRH – tyreoliberín; RA – reumatoidná artritída; i.v. – intravenózne

Ústavu experimentálnej medicíny LF UPJŠ Košice. Hladiny prolaktínu sme stanovovali chemiluminiscenčnou metódou – imunochemická reakcia s monoklonovou protilátkou na prístroji Imunolite.

Ako kontrolu sme použili skupinu 30 zdravých dobrovoľníkov vo veku od 25 do 52 rokov, priemerný vek $35,17 \pm 13,623$ rokov. Priemerný vek mužov bol 34,2 rokov, priemerný vek žien bol 36,6 rokov (tab. 1).

Na hodnotenie funkčnej schopnosti chorých s RA sme použili Stanfordský dotazník hodnotenia zdravia pomocou indexu disability – HAQ [5]. Dotazník pozostáva z položiek, ktoré odrážajú bežné činnosti denného života pacienta v 8 základných funkciách, ako je obliekanie a sebaobsluha, vstávanie, stravovanie, chôdza, hygienické úkony, schopnosť dosahu a úchopu, udržanie predmetov a pohybové aktivity. Odpoveď na otázku: ste schopní vykonávať nasledujúcu činnosť sa hodnotí stupňom: 0 – áno, bez ťažkostí, 1 – s malými ťažkosťami, 2 – s veľkými ťažkosťami, alebo vykonávanie činnosti pomocou inej osoby alebo s pomôckou, 3 – nie, nie som schopný. Celkové skóre (index funkčnej nespôsobilosti – FDI) sa získava súčtom najvyšších bodov a jeho delením počtom položiek, ktorých je 8. Pohybuje sa od 0 do 3. Vyššie skóre poukazuje na výraznejšie obmedzenie funkčnej schopnosti.


Graf 1. Hodnoty PRL po i.v. stimulácii TRH u pacientov s RA a u kontrol.

V rámci deskriptívnej štatistiky sme pri hodnotení kvantitatívnych údajov použili aritmetický priemer, smerodajnú odchýlku ($\pm$ SD) a frekvencie. Hodnotenie tesnosti vzťahu medzi premennými sme v závislosti od charakteru dát realizovali Pearsonovými a Spearmanovými koeficientmi korelácie, s hladinami významnosti: $p < 0,001^{***}$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,05^*$. Na vzájomné porovnávanie kvantitatívnych parametrov dvoch skupín (muži vs. ženy) sme použili t-test pre dva nezávislé výbery a Kolmogorov-Smirnovov test – neparametrickú obdobu t-testu.

Výsledky

Hodnoty prolaktínu

Pacienti s RA mali priemernú bazálnu hodnotu prolaktínu 10,903 ng/ml, tj. vyššiu ako u kontrolnej skupiny

(6,952 ng/ml), rozdiel však nebol štatisticky významný. Po 20 minútach od i.v. aplikácie TRH došlo k vzostupu hodnôt PRL v oboch skupinách: u zdravých osôb ako aj u pacientov s RA. Vzostup u pacientov s RA bol však štatisticky významne vyšší v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov s RA bola hodnota PRL 20 min po i.v. aplikácii tyreoliberínu 58,479 ng/ml, v kontrolnej skupine 30,982 ng/ml, miera štatistickej významnosti je $p < 0,001$. Po 60 minútach dochádza k postupnému poklesu hladín PRL na 32,567 ng/ml, čo je stále štatisticky významne vyššie v porovnaní s kontrolnou skupinou (16,43 ng/ml), miera významnosti je však už nižšia ($p < 0,01$). Výsledky sledovaných parametrov ukazuje tab. 2 a graf 1. Priemerné hodnoty ostatných sle-

Tab. 3. Priemerné hodnoty sledovaných parametrov u pacientov s RA.

	FW 1. hod	FW 2. hod	CRP (mg/l)	Ceruloplazmin (g/l)	Trc ×10 ⁹ /l	Bielkovina celková (g/l)	Albumíny (%)	Gama- globulíny (%)
N = 40	45,7 ± ± 22,065	67,44 ± ± 23,685	21,34 ± ± 17,580	0,601 ± ± 0,170	343 ± ± 99,12	71,888 ± ± 4,074	54,614 ± ± 6,635	17,717 ± ± 3,757

Tab. 4. Korelačné analýzy u pacientov s RA.

	PRL 0	PRL 20	PRL 60	FW 1. hod	FW 2. hod	CRP	Latex	Hgb	Trc	Ceruloplazmin	HAQ
PRL 0	X						,654*				
PRL 20		X									0,713**
PRL 60			X								0,548**
FW 1. hod				X	0,950**	0,503**			0,630**	0,454**	
FW 2. hod				0,950**	X	0,455**			0,616**	0,459**	
CRP				0,503**	0,455**	X		0,397*		0,633**	
Latex	0,654*						X				
Hgb						0,397*		X	0,364*	0,397*	
Trc				0,630**	0,616**			0,364*	X	0,464**	
Cerulopl.				0,454**	0,459**	0,633**		0,397*	0,464**	X	
HAQ		0,713**	0,548**								X

dovaných parametrov uvádzame v tab. 3.

Hodnoty HAQ

Index disability podľa HAQ bol 1,379, ženy mali index disability 1,446, muži 1,133. Skóre 0 malo 0 % pacientov, skóre od 0,1 do 1,0 malo 13 pacientov (32,5 %), skóre 1,1–2,0 malo 22 pacientov (55 %) a skóre od 2,1 do 3,0 mali 5 pacienti (12,5 %).

Na zistenie vzťahu medzi jednotlivými sledovanými parametrami sme použili analýzy podľa Spearmana a Pearsona. V tab. 4 uvádzame údaje, kde boli nájdené korelácie.

Ako sme v tab. 4 uviedli, pozitívne korelácie sme našli medzi FW, trombocytmi, reaktantmi akútneho zápalu. Negatívnu koreláciu sme našli medzi hemoglobínom a ostatnými zápalovými parametrami. Tieto vzťahy sú známe a boli očakávané. Zaujímavý nález je korelácia medzi stimulovanými hodnotami prolaktínu a vyššou hodnotou funkčnej disability hodnotenej dotazníkom HAQ,

pričom medzi bazálnymi hodnotami prolaktínu a HAQ nebola nájdená korelácia.

Diskusia a záver

V našej práci sme vyšetrovali bazálne a stimulované hodnoty prolaktínu u pacientov s RA a snažili sa nájsť súvislosť týchto hodnôt s ostatnými sledovanými parametrami. V zhode s literárnymi údajmi sme zistili pozitívnu koreláciu medzi FW a počtom trombocytov a reaktantmi akútneho zápalu. Tento nález bol očakávaný a je odrazom laboratórnej zápalovej aktivity, rovnako ako negatívna korelácia medzi hladinou hemoglobínu a ostatnými zápalovými reaktantmi. Je to dôkaz, že pri vyššej aktivite ochorenia nachádzame ťažší stupeň anémie.

Ako veľmi zaujímavý, no nepredpokladaný sme objavili vzťah pozitívnej korelácie medzi stimulovanými hodnotami PRL a mierou funkčnej neschopnosti hodnotenej dotazníkom HAQ. S podobnými údajmi

sme sa v literatúre nestretli. Je možné, že prác, ktoré sledujú etiopatogénu RA, vplyv hormónov na priebeh RA a zároveň funkčné dôsledky ochorenia je málo.

Prolaktín (PRL) je polypeptid o molekulovej hmotnosti 22 500 zložený zo 198 aminokyselín. Prolaktín je produkovaný v adenohipofýze, stimuluje rast a diferenciáciu prsnej žľazy. Jeho pituitárna sekrécia je stimulovaná dojčením a stresom a inhibovaná dopamínom.

Molekula PRL je druhovo odlišná. U človeka sa PRL v krvi aj v adenohipofýze vyskytuje vo forme diméru a polyméru. Gén pre ľudský PRL sa nachádza na 6 chromozóme. Z hypofýzy sa vylučuje okolo 400 µg PRL denne. PRL sa tvorí aj v placentе a v niektorých neendokrinných nádoroch [10]. PRL sa vyplavuje v sekrečných impulzoch. Koncentrácia PRL v krvi u mužov sa pohybuje okolo 5 ng/ml, u žien 8–10 ng/ml. Hladina PRL v krvi 2 mesiace po narodení dieťaťa dosahuje hodnôt ako u dos-

pelych mužov. V puberte u chlapcov nedochádza k zmene. U dievčat sa v priebehu puberty začína hladina PRL zvyšovať, vo fertilnom veku dosiahne asi dvojnásobok hladín mužov, po menopauze klesá na rovnaké hodnoty ako u mužov. Hodnota PRL u žien kolíše aj v priebehu menštruačného cyklu. Najvyššia je v strede ovariálneho cyklu. Sekrécia PRL vykazuje diurnálnu variáciu. Najvyššie koncentrácie PRL sa zachytili na konci spánku.

Hladiny prolaktínu ovplyvňuje množstvo farmakologických i nefarmakologických faktorov (tab. 5), prehriatie, stimulátorom sekrécie PRL je aj stres [10]. Bolo dokázané, že pri opakovanom odbere hladín prolaktínu bola prvá hodnota štatisticky významne vyššia ako druhá, čo autori hodnotili ako stresovú hyperprolaktinémiiu [4].

Zistenie, že prolaktín ovplyvňuje imunitný systém podnietil vznik úvah, že môže zohrávať úlohu aj pri etiopatogenéze autoimunitných ochorení. Experimentálne štúdie na zvieratách dokázali, že zohráva úlohu v patogenéze experimentálne navodenej autoimunitnej encefalitídy a adjuvantnej artritídy u potkanov. Obidva tieto stavy zároveň reagovali na liečbu bromokryptínom – tj. látku znižujúcu hladiny prolaktínu. V literatúre sa môžeme stretnúť s množstvom prác, ktoré sledujú hladiny prolaktínu u pacientov s autoimunitnými ochoreniami. Väčšina autorov dokázala zvýšenie bazálnych aj poststimulačných hodnôt prolaktínu. Vyššie hodnoty prolaktínu boli popísané u pacientov s primárnym Sjögrenovým syndrómom [16], muži s RA mali vyššie hodnoty prolaktínu v porovnaní so zdravými jedincami [12]. Priebeh autoimunitných ochorení spojených s hyperprolaktinemiou je závažnejší a na terapeutické zvládnutie stavu je nevyhnutné podávanie vyšších dávok imunosupresív [11].

Tab. 5. Faktory ovplyvňujúce hladiny prolaktínu.

Stimulátory

TRH, VIP, serotonin, GHRH, GnRH, oxytocín, vasopresín, histamín, angiotensín II, bradykinín, gastrín, calcitonín, melatonín

Inhibítory

dopamín, GABA, somatostatín, acetylcholin

Vzťah pozitívnej korelácie medzi hladinami PRL a mierou funkčnej neschopnosti hodnotenej dotazníkom HAQ sa dá vysvetliť dvojako. Hyperprolaktinémia je často spojená s prejavmi depresívneho ladenia pacienta, ktoré by mohlo ovplyvniť pacienta aj pri vyplňaní dotazníka funkčnej neschopnosti (HAQ). Zároveň to však môžeme vysvetliť aj z opačného hľadiska, t.j. že funkčná neschopnosť pôsobí na pacienta ako stresový faktor a teda, že možno sám spôsobuje hyperprolaktinemický stav.

U pacientov s RA hodnotenej ako celok sme nenašli koreláciu medzi hodnotami prolaktínu a reaktantmi zápalu. Z toho by teda vyplývalo, že hyperprolaktinémia u našich pacientov je skôr rizikovým faktorom ako prejavom aktivity ochorenia. Tento nálež je tiež v zhode s inými autormi [7].

Výsledky našej práce potvrdzujú, že hyperprolaktinémia ako rizikový faktor RA môže byť prediktorom ťažšieho priebehu ochorenia s väčším dopadom na funkčný stav pacienta.

Lepšie pochopenia interakcií medzi neuroendokrinným a imunitným systémom pacienta, objasnenie faktorov, ktoré vedú k regulácii uvoľňovania PRL, vzťah medzi sekréciou PRL a imunitnou odpoveďou pomôžu objasniť etiopatogenézu RA a prispieť k novým terapeutickým možnostiam. Veľmi zaujímavé bude aj odhalenie dopadu hyperprolaktinemického stavu na priebeh a funkčné dôsledky RA.

Literatúra

1. Arnet FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Associations 1987 revised criteria for the classi-

fication of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324.

2. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M et al. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1219–1227.

3. Brennan P, Ollier O, Worthington J et al. Are both genetic and reproductive associations with rheumatoid arthritis linked to prolactin? *Lancet* 1996; 348: 106–109.

4. Dostál C, Marek J, Moszkorzová L et al. Effects of stress on serum prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 247–251.

5. Greenwood MC, Doyle DV, Sieper J. Does the Stanford Health Assessment Questionnaire have a potential as a monitoring tool for subjects with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2001; 40: 344–348.

6. Hrnčíř Z. Těhotenství u žen s revmatoidní artritídou, *Fysiatr RevmatologVestn* 1993; 71: 10–15.

7. Jorgensen C, Mazaid H, Bologna C et al. Kinetics of prolactin release in a rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 705–709.

8. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C et al. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis* 1996; 55: 94–98.

9. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE et al. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3458.

10. Kreze A, Langer P, Klimeš I et al. Praktická endokrinológia. Slovak academic press, Bratislava 1993, 370.

11. Rovenský J, Bakošová J, Payer J et al. Increased demand for steroid therapy in hyperprolactinemic patients with rheumatoid arthritis. *Int J Tissue React* 2001; 23: 145–149.

12. Seriola B, Ferreti V, Sulli A et al. Serum prolactin concentrations in male patients with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 258–262.
13. Silman AJ, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 152–155.
14. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659–662.
15. Szilasiová A, Macejová Ž, Nagyová I et al. Reliabilita a validita slovenskej

- verzie a modifikácia Stanfordského dotazníka hodnotiaceho zdravie pomocou indexu disability (HAQ) u pacientov s reumatoidnou artritídou. *Vnitř Lék* 2002; 47(1): 8–16.
16. Taiym S, Haghigham N, Al-Hashimi I. A comparison of the hormone levels in patients with Sjogren's syndrome and healthy controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endoc* 2004; 97: 579–583.
17. Toth E, Horvath C. The role of adrenal and gonadal hormones in the patho-

genesis of autoimmune polyarthritis. *Orv Hetil* 2002; 19: 1121–1128.

MUDr. Želmíra Macejová, Ph.D.
www.medic.upjs.sk
e-mail: macejova@hotmail.com

Doručeno do redakce: 21. 2. 2005
Přijato po recenzí: 25. 3. 2005

www.currentjournals.cz