



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

I.O. Dudar, V.M. Savchuk, O.M. Loboda, E.K. Krasiuk

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.09

Hyperprolactinemia in patients with chronic kidney disease

SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

Citation:

Dudar IO, Savchuk VM, Loboda OM, Krasiuk EK. Hyperprolactinemia in patients with chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):61-66. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.09

Abstract. *Despite rapid progress in improving dialysis technology in recent years, mortality in hemodialysis (HD) patients remains quite high. The main reasons are cardiovascular disease. The search of factors that are associated with an increased risk of adverse clinical events in patients with chronic kidney disease (CKD) is an urgent problem of modern nephrology.*

Prolactin (PL) is a unique hormone that can perform the functions of both a hormone and a neuropeptide. Among patients with CKD, the frequency of hyperprolactinemia (HPL) increases with decreasing glomerular filtration rate (GFR). There is a moderate HPL due to impaired degradation of PL in the kidneys. Hemodialysis does not affect the level of PL. A negative correlation between the levels of PL and GFR, PL and albumin levels and PL and Hb levels are shown in the studies. Serum PL is positively correlated with blood pressure and the risk of cardiovascular events.

Despite the relatively high prevalence of HPL in patients with CKD, particularly in the dialysis population, there is uncertainty about the consequences of this condition for this cohort of patients. Further studies are needed to study the effects of HPL on clinical outcomes in patients with CKD. If a causal relationship between HPL and clinical outcomes, in particular cardiovascular events, is shown, HPL may be a potential target for therapeutic interventions.

Keywords: hyperprolactinemia, prolactin, chronic kidney disease.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Dudar I.O., Savchuk V.M., Loboda O.M., Krasiuk E.K., 2021.

Correspondence should be addressed to Iryna Dudar: irina_d@ukr.net

Article history:

Received November 18, 2020

Received in revised form

December 19, 2020

Accepted January 09, 2021



© Дудар І.О., Савчук В.М., Лобода О.М., Красюк Е.К., 2021

УДК: 616.61-036.12:616.432-006]-08

І.О. Дудар, В.М. Савчук, О.М. Лобода, Е.К. Красюк

Гіперпролактинемія у пацієнтів з хронічною хворобою нирок

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

Резюме. Незважаючи на швидкий прогрес покращення діалітичних технологій протягом останніх років, смертність хворих на гемодіалізі (ГД) залишається досить високою. Основна причина – серцево-судинні захворювання. Пошук факторів, які пов'язують з підвищеним ризиком негативних клінічних наслідків у хворих на ХХН є актуальною проблемою сучасної нефрології.

Пролактин (ПЛ) – це унікальний гормон, який може виконувати функції, як гормону, так і нейропептиду. Серед пацієнтів з ХХН частота ГПЛ збільшується зі зниженням ШКФ. Відмічається помірна ГПЛ внаслідок порушення деградації ПЛ в нирках. Проведення ГД на рівень ПЛ не впливає. У дослідженнях відмічалась негативна кореляція між рівнями ПЛ та ШКФ, ПЛ та рівнем альбуміну і ПЛ та рівнем Нв. ПЛ сироватки крові позитивно корелює з АТ та ризиком серцево-судинних ускладнень.

Незважаючи на досить високу поширеність ГПЛ у хворих на ХХН, зокрема у діалітичній популяції, існує невизначеність щодо наслідків цього стану для цієї когорти хворих. Потрібні подальші дослідження з вивчення впливу ГПЛ на клінічні наслідки у пацієнтів з ХХН. Якщо буде показаний причинно-наслідковий зв'язок між ГПЛ та клінічними наслідками, зокрема серцево-судинними подіями, ГПЛ може бути потенційною метою для терапевтичних втручань.

Ключові слова: гіперпролактинемія, пролактин, хронічна хвороба нирок.

Вступ. Незважаючи на швидкий прогрес покращення діалітичних технологій протягом останніх 20 років, смертність хворих на гемодіалізі (ГД) залишається досить високою. Основна причина – серцево-судинні захворювання (ССЗ) [1, 2]. Відомо, що хронічна хвороба нирок (ХХН) тісно пов'язана з хронічним запаленням, ендотеліальною дисфункцією, раннім розвитком атеросклерозу [1]. Дослідження *ex vivo* показали, що пролактин (ПЛ) посилює адгезію імунних клітин до ендотелію завдяки опосередкованим інтегрином ефектам, які спричиняють проліферацію клітин гладкої мускулатури в судинах, що сприяє розвитку атеросклерозу та підвищенню ризику серцево-судинних захворювань [2, 3].

Гіперпролактинемія (ГПЛ) зустрічається у 1/3 пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), до того ж частота випадків збільшується зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [4], а серед пацієнтів, які лікуються ГД складає 65-73% [5].

ГПЛ приводить до дисліпідемії, збільшення агрегації тромбоцитів і посилення внутрішньосудинних тромбозів, що веде до зростання ризику розвитку гострого коронарного синдрому. ГПЛ викликає значну вазоконстрикцію і індукцію окисного стресу в коронарних судинах, так як ПЛ-рецептори експресуються в макрофагах (МФ) ате-

росклеротичних бляшок, що вказує на зв'язок між ПЛ і індукцією зростання прозапальних цитокінів, та може пояснити зв'язок між підвищеним рівнем ПЛ та серцево-судинною смертністю. Підвищення рівня ПЛ сироватки крові відмічається при гіпертонічній хворобі, ішемічних інсультах, транзиторних ішемічних атаках, прееклампсії, під час гострого коронарного синдрому, відіграє роль у розвитку серцевої недостатності, супроводжує післяпологову кардіоміопатію, часто підвищення рівня ПЛ передбачає серцево-судинні події [6, 7].

Не дивлячись на багаточисельні гіпотези відносно ролі ГПЛ у прогресуванні атеросклерозу та її наслідків достовірно про основні механізми мало що відомі. Синдром гіперпролактинемії характеризується підвищенням рівня ПЛ вище референтних значень, порушенням менструального циклу, безпліддям, галактореєю, зниженням лібідо або/та потенції [8].

Причинами ГПЛ є:

1. Фармакологічні, які виникають при прийомі естрогенвмісних контрацептивів, протинудотних препаратів (церукал), нейролептиків, антидепресантів, протисудомних та ін. препаратів, наркотиків, палінні.

2. Патологічні – при пухлинах органів грудної клітини, синдромі склерокістозних яєчників, гіпотиреозі, менінгіті, енцефаліті, пухлинах головного мозку, пухлинах гіпоталамусу, печінковій, нирковій недостатності.

3. Ідіопатичні, обумовлені гіперсекрецією пролактогенів [8].

У попередніх дослідженнях на тваринах продемонстровано регіональні вазоконстрикторні ефекти ПЛ опосередковані через β_2 -адренергічні

Дудар Ірина Олексіївна

irina_d@ukr.net

рецептори та оксид азоту, чим і пояснюють підвищений ризик серцево-судинних подій при ГПЛ. Окисний стрес впливає на розщеплення ПЛ на антиангіогенну, проапоптотичну і прозапальну 16-kD-форму, яка ініціює ускладнення пов'язані з атеросклерозом [6, 9]. ГПЛ також може бути наслідком зниженої допамінергічної активності, яка приводить до вивільнення норепінефрину і несприятливо впливає на ендотеліальну дисфункцію, сприяє гіпертрофії міокарду, АГ та ін. ССЗ [9]. Підвищена експресія ПЛ-рецепторів виявлена в атеросклеротичних бляшках людини. Кілька недавно проведених досліджень демонструють, що підвищений ПЛ приймає участь у формуванні резистентності до інсуліну. Підвищення ПЛ веде до пригнічення гонадотропного гормону, а дефіцит тестостерону у чоловіків при ХХН пов'язаний зі зростанням індексу маси тіла (ІМТ), виникненням атеросклеротичної бляшки, запаленням, СС ризиком і смертністю [10]. У жінок викликає галакторею і порушення менструального циклу, зазвичай аменорею. ГПЛ відіграє роль в розвитку гінекомастії і сексуальної дисфункції у чоловіків.

Дослідження також демонструють, що ПЛ-рецептори знаходяться у великій кількості в тканині прищитоподібних залоз, а також, відмічають збільшення експресії ізомерних форм ПЛ-рецепторів при пухлинах прищитоподібних залоз, що свідчить про роль ПЛ у розвитку аденом паращитоподібних залоз [11].

Фізіологічна регуляція пролактину. ПЛ унікальний гормон тому, що на відміну від інших гормонів гіпофізу він спонтанно секретується у великих кількостях не тільки лактотрофами (клітинами гіпофізу), але також клітинами мозку та ін. тканинами і може виконувати функції, як гормону, так і нейропептиду. Його секреція не пов'язана з дією рилізінг-гормону, і всі спроби його знайти виявились марними. Рівень ПЛ регулюється за рахунок пригнічуючої дії гіпоталамуса. До того ж, відсутні ендокринні органи-мішені, а відповідно, відсутня класична гормонально-опосередована система зворотнього зв'язку характерна для ін. гіпофізарних гормонів. ПЛ самостійно регулює свою секрецію шляхом прямих впливів на клітини гіпоталамуса. Регуляція секреції ПЛ – це достатньо складний механізм, який включає нейропептиди, нейрогормони, нейромедіатори, метаболічні субстрати і гормональні сигнальні шляхи. В основному нейромедіатори регулюють секрецію ПЛ на гіпоталамічному рівні і на рівні туберо-інфундибулярної допамінергічної системи (TuberoInfundibular Dopaminergic, TIDA) в ЦНС. Виділяють 2 групи лактотрофів: чутливі до дофаміну і до тиреотропного рилізінг-гормону (ТТ-РГ). Серед гіпоталамічних нейрогормонів - тиреотропний гормон, окситоцин і вазоактивний інтестинальний поліпептид, епідермальний фактор росту, антагоністи рецепторів дофаміну відомі як пролактинстимулюючі фактори (ПСФ).

Одним з основних пролактинігібуючих факторів (ПІФ) є дофамін. Аркуатне ядро – основне місце синтезу дофаміну в гіпоталамусі. По аксонам дофамін потрапляє до нервових закінчень в серединному підвищенні, а звідти транспортується в портальну систему і досягає передньої долі гіпофізу, де розташовані лактотрофи. Виділяють 2 групи лактотрофів: чутливі до дофаміну і до ТТ-РГ. ПСФ, такі як серотонін і норадреналін, збільшують секрецію ПЛ через зниження активності TIDA. Важливу роль у стресовій секреції цього гормону відіграє адренергічна модуляція, пов'язана з впливом норадреналіну і адреналіну на β -рецептори. Ацетилхолін, навпаки, викликає зменшення серологічних концентрацій ПЛ через стимуляцію TIDA. Нейротензин і -аміномасляна кислота (ГАМК) також приймають участь у регуляції рівня ПЛ. Сильним стимулятором секреції ПЛ є ТТГ. Низька доза ТГ-РГ, здатна стимулювати секрецію ТТГ, одночасно з секрецією ПЛ. Однак в більшості фізіологічних випадків секреція ТТГ і ПЛ контролюється незалежно: лактація не веде до зростання секреції ТТГ, а первинний гіпотиреоз рідко супроводжується надлишковим виділенням ПЛ. Самі важливі фізіологічні стимули вироблення ПЛ – вигодовування грудьми і стрес, а також підвищений рівень оваріальних стероїдів, перш за все – естрогенів. Біологічні рідини де визначається ПЛ: головний мозок/нейрони, гіпофіз/лактотрофи, слизові залози /епітелій, тимус/ тимоцит, лімфоузли /епітелій, потові залози/ епітелій, молочні залози/ епітелій, селезінка/ лімфоцит, шкіра/ фібробласт, міометрій/ міоцит, децидуальна оболонка/ строма, ЧКМ/ лімфоїдна клітина, спинномозкова рідина [12, 13].

Реакція лактотрофа залежить від чутливості самого лактотрофа та факторів, які її змінюють. До них відносять α -меланостимулюючий гормон, який знижує реакцію лактотрофів на високу дозу дофаміну. У пацієнтів з синдромом галактореї-аменореї, виявлено значне підвищення екскреції мелатоніна, ПЛ і зниження рівня норадреналіна, дофаміну порівняно зі здоровими жінками. Існує припущення про зв'язок між епіфізом, симпатoadреналовою системою і лактотропними клітинами гіпофізу. Соматостатин може не тільки пригнічувати секрецію соматостатинрилізінг-гормона, але і базальну секрецію ПЛ. Естрогени пригнічують активність гіпоталамічних нейроендокринних допамінергічних нейронів в гіпоталамусі. Крім того, стимулюють ріст і диференціювання лактотрофів, посилюють експресію гену ПЛ, синтез і секрецію ПЛ шляхом як прямого впливу на ген, відповідальний за синтез ПЛ, так і, шляхом впливу на кількість рецепторів дофаміну на пролактотрофах та блокують його секрецію. ГАМК частково контролює активність ПІФ без участі допамінергічної системи. Необхідно відмітити, що активність ГАМК нейронів контролюється статевими стероїдами. На секрецію ПЛ мають вплив метаболічні субстрати.

Встановлено, що гіпоглікемія, інсулін і аргінін стимулює секрецію ПЛ, а пригнічують глюкокортикоїди. Низький рівень тироксину і трийодтироніну збільшують секрецію ПЛ, через ТТГ, тоді як високий їх рівень пригнічує накопичення матричної РНК і секрецію ПЛ [12, 13].

Розрізняють ПЛ-секретуючі пухлини та нефункціонуючі аденоми. На пролактиноми припадає приблизно 40% усіх пухлин гіпофізу. Симптомами ГПЛ можуть бути дисгормональні захво-

рювання молочної залози, масталгії, мастодинія, галакторея, гінекомастія у чоловіків, порушення оваріально-менструального циклу, безпліддя, втрата сексуального потягу, передменструальний синдром, ожиріння, гіперандрогенія, гірсутний синдром, остеопенія, остеопороз, при пухлинах гіпофізу - головний біль, зниження гостроти зору чи випадіння полів зору, психоемоційні розлади, такі як порушення сну, емоційна нестійкість, лабільність, пов'язані з дефіцитом дофаміну [12, 13].

Таблиця 1

Діагностичні критерії форм гіперпролактинемії

| Діагностичні критерії | Функціональна | Патологічна |
|-----------------------------------|---------------|----------------|
| тривалість аменореї | <1 року | >1 року |
| наявність галактореї | може бути | як правило є |
| рентгенографія черепа | без патології | ознаки пухлини |
| комп'ютерна томографія | без патології | ознаки аденоми |
| офтальмологічне обстеження | змін немає | можливі зміни |
| концентрація ПЛ в сироватці крові | <200 нг/мл | >200 нг/мл |
| проба з бромкриптином | позитивна | позитивна |

Особливості гіперпролактинемії у хворих на ХХН. Серед пацієнтів з ХХН захворюваність на ГПЛ постійно зростає, до того ж частота випадків збільшується зі зниженням ШКФ [4]. Відмічається помірна ГПЛ внаслідок порушення деградації ПЛ в нирках. Фармакологічна ГПЛ зустрічається при прийомі антипсихотичних препаратів в 38-81%, верапамілу – 8,5%, оральних контрацептивів з високими дозами естрогенів у 12-30% [14]. Проведення ГД на рівень ПЛ не впливає [15]. У дослідженнях відмічалась негативна кореляція між рівнями ПЛ та ШКФ, ПЛ та рівнем альбуміну і ПЛ та рівнем Нв. [4].

В одному з досліджень на 457 пацієнтах з ХХН в аналізі Кокса показано збільшення ризику серцево-судинних подій у недіалілізних пацієнтів на 27% на кожні на 10 нг/мл ПЛ (відношення ризиків [HR], 1,27, довірчий інтервал 95% [95% ДІ], 1,17-1,38). Аналогічним чином, ризик смертності від усіх причин і ССЗ у пацієнтів на ГД зріс на 12% (HR, 1,12, 95% ДІ, 1,06-1,17) і 15% (HR, 1,15, 95% ДІ, 1,08-1,21), відповідно [6].

В одному з досліджень спостерігалось підвищення рівня ПЛ в сироватці крові більше ніж у 4 рази серед 45 пацієнтів з ХХН порівняно з контролем. ГПЛ в сироватці крові підвищує здатність імунних клітин до проліферації та продукції цитокінів, таких як ТНФ- α , ІЛ-6, ІЛ-1 β . У дослідженнях при ХХН відмічають прямий зв'язок між рівнями у сироватці крові ПЛ і ФНП- α та зростання їх рівнів залежно від прогресування ниркової недостатності [4].

Підвищення ПЛ веде до пригнічення ГТГ, включаючи дефіцит тестостерону у пацієнтів з ХХН серед чоловіків, аменореї у жінок, був пов'язаний з прогресуванням атеросклерозу, хронічного запалення, ризиком ССЗ і смертністю, якістю життя, зниженням мінеральної щільності кісток [10]. ГПЛ може відображати реакцію нейроендокринного стресу на гострі коронарні синдроми, яка викликає гостру ендотеліальну дисфункцію, що підтверджується відмічається порушенням циркадного ритму секреції ПЛ та позитивним кореляційним зв'язком між рівнем ПЛ та тропоніну І [16]. Але рівні ПЛ не являються прогностичним фактором розвитку гострого коронарного синдрому, це можливо пояснити місцевими паракринними ефектами ПЛ на гіперплазію гладких м'язів судин при розвитку атеросклерозу коронарних артерій [9, 16]. Крім того, агоністи-дофамінових рецепторів, такі як бромкриптин, зменшують розмір інфаркту і покращують серцеву функцію після ішемічної реперфузії при дослідженні моделі на тваринах, що дає можливість припускати роль ПЛ в прогресуванні гострого інфаркту міокарду [9]. Таким чином зниження окисного стресу за допомогою терапії попереджує активації шкідливої субстанції ПЛ 16 кДа, що зменшує реакцію стресу і потім знижує рівні ПЛ в сироватці крові в період відновлення ІМ.

Тривала ГПЛ веде до артеріосклерозу, збільшенню жорсткості міокарду і гіпертонії. Кардіоміопатія пов'язана з високим рівнем ПЛ, обумовлена стимулюючим впливом на шлях JAK-STAT,

який веде до гіпертрофії кардіоміоцитів, посиленню ангиогенезу, експресії рецепторів ПЛ, а серцевий захист шляхом регуляції супероксиддисмутази пригнічує вільні радикали. При ГПЛ відбувається надлишкове пригнічення серцевого метаболізму та порушення мікроциркуляції [17].

Плейотропні ефекти ПЛ на запальні медіатори виявлені за допомогою активації Т-клітин, вироблення інтерферону, регуляція функції МФ, які індукують хронічне запалення в судинах та атеротромботичні ускладнення [16]. ПЛ сироватки крові позитивно корелює з АТ та ризиком серцево-судинних ускладнень. ПЛ в сироватці крові пов'язаний з АГ, жорсткістю міокарду, периферичною судинною резистентністю, активацією судинного симпатичного тону, проліферацією гладких м'язів і хронічним запаленням всіма м'язів судин всіма цими ефектами, які приводять до змін ендотеліальної цілісності, відображає зв'язок ПЛ і судинними пошкодженнями, ПЛ в основному корелює з артеріосклерозом [16].

ПЛ, який здатний зв'язуватися з ПЛ-рецепторами на гемопоетичних клітинах в синергізмі зі специфічними факторами гемопоетичного

росту має модулюючий вплив на базальний та активований гемопоез. Докази впливу ПЛ на розвиток клітин крові були підтверджені класичними дослідженнями на гормонодефіцитних тваринах [12].

Висновки. Незважаючи на досить високу поширеність ГПЛ у хворих на ХХН, зокрема у діалізній популяції, існує невизначеність щодо наслідків цього стану для цієї когорти хворих. Потрібні подальші дослідження з вивчення впливу ГПЛ на клінічні наслідки у пацієнтів з ХХН. Якщо буде показаний причинно-наслідковий зв'язок між ГПЛ та клінічними наслідками, зокрема серцево-судинними подіями, ГПЛ може бути потенційною метою для терапевтичних втручань.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного автора.

І.О. Дудар: концепція та керівництво роботою;

В.М. Савчук: підбір та аналіз літературних джерел, написання статті;

О.М. Лобода та Е.К. Красюк: підбір та аналіз літературних джерел.

Література (References):

1. Racki S, Zaputović L, Vujčić B. et al. Cardiovascular risk factors and diseases strongly predict hemodialysis treatment outcome in maintenance hemodialysis patients. *Croat Med J.* 2006;46(6):936-41. PMID: 16342347.
2. Haring R, Friedrich N, Völzke H. et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2014;35(18):1215-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehs233.
3. Dourado M, Cavalcanti F, Vilar L, Cantilino A. Relationship between Prolactin, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Risk. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:9524839. doi: 10.1155/2020/9524839.
4. Lakshmi D, Meera SK, Mahesh E. Serum Prolactin Level and Inflammation in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Biochemistry Research & Review.* 2016;14(1):1-9. doi: 10.9734/IJBCRR/2016/29218.
5. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(5):846-52. doi: 10.1210/jcem-50-5-846.
6. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A. et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):207-215. doi: 10.2215/CJN.06840711.
7. Ataya K, Mercado A, Kartaginer J. et al. Moghissi, Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia, Fertility and Sterility, 1988;50(6):876-881. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)60365-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)60365-5).
8. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
9. Chopra S, Verghese PP, Jacob JJ. Bromocriptine as a new therapeutic agent for peripartum cardiomyopathy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl1):60-2. doi: 10.4103/2230-8210.94261.
10. Teichman PDV, de Oliveira GZ, Silveira SSE. et al. P0838 Hyperprolactinemia in CKD patients and its association with strenght, sexual dysfunction and quality of life. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020;35(Suppl. 3): gfaa142.P0838. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0838>.
11. Haglund F, Lu M, Vukojević V. et al. Prolactin receptor in primary hyperparathyroidism--expression, functionality and clinical correlations. *PLoS One.* 2012;7(5):e36448. doi: 10.1371/journal.pone.0036448.
12. Bellone G. Prolactin as a promoter of growth and differentiation of hemopoietic cells. *NeuroImmune Biology.* 2002;2:163-175. doi: 10.1016/s1567-7443(02)80015-1.

13. *Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR.* Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2006;17(3):110-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.02.005>.
14. *Hou SH, Grossman S, Molitch ME.* Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1985;6(4):245-9. doi: [10.1016/s0272-6386\(85\)80181-5](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(85)80181-5).
15. *Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA. et al.* FHN Study. Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodial Int.* 2017;21(2):190-196. doi: [10.1111/hdi.12489](https://doi.org/10.1111/hdi.12489).
16. *Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Awad MS, Alrifai SB.* Assessment of serum prolactin levels in acute myocardial infarction: The role of pharmacotherapy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(1):72-79. doi:[10.4103/2230-8210.172240](https://doi.org/10.4103/2230-8210.172240).
17. *Triebel J, Clapp C, Martínez de la Escalera G, Bertsch T.* Remarks on the Prolactin Hypothesis of Peripartum Cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:77. doi:[10.3389/fendo.2017.00077](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00077).