

GYNEKOMASTIE

MUDr. Jana Heresová, CSc.¹, MUDr. Marie Vrzáňová²

¹Endokrinologický ústav, Praha

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Gynekomastie je hyperplazie mléčné žlázy u muže, etiologie není jednotná. Fyziologicky se gynekomastie vyskytuje neonatálně, v pubertě a v seniu. Významný vliv na vznik gynekomastie mají estrogeny. Hladiny estrogenů stoupají při různých patologických stavech – při poruše funkce a struktury varlat, při poruše gonadotropní sekrece, hyperprolaktinémii. Patologicky se gynekomastie vyskytuje po farmakologickém zásahu do metabolismu hormonů nebo ovlivněním hormonálních receptorů v cílové tkáni. Lokální hormonální stimulaci významně řídí enzymy, zejména aromatázy, které konvertují testosteron na biologicky aktivní estradiol. Aktivita aromatáz je zpětně regulována estrogeny, změny aktivity však mohou být důsledkem genetické odchylky. Důležitou složkou jsou zevní vlivy, zejména nutriční, stres a další tzv. civilizační faktory, nevyjímaje abúzus některých psychotropních látek. Léčba gynekomastie je konzervativní v aktivní fázi, chirurgická ve stadiu klidovém, tj. fibrózním.

Klíčová slova: gynekomastie, estrogeny, terapie.

GYNECOMASTIA

Gynecomastia, which is a hyperplasia of the male mammary glands, has several aetiologies. It occurs physiologically during the neonatal period, puberty and old age. Oestrogens significantly influence the development of gynecomastia and the levels of these estrogens increase under various pathologic conditions, such as the impairment of function and structure of testes and secretion of gonadotropins, and in hyperprolactinemia. Pathologic gynecomastia can occur after a pharmacological assault on hormone metabolism or by a non-physiological effect on the hormone receptors in a target tissue. Local hormone stimulation is significantly controlled by enzymes, especially aromatases, which convert testosterone into biologically active oestradiol. The activity of aromatases is negatively regulated by oestrogens, however, changes in this activity could be due to a genetic variant. Extrinsic factors of modern life, such as nutrition, stress and specifically, abuse of some psychotropic substances, can also play an important role. The treatment of gynecomastia is conservative in the active stage, and surgical in the dormant and fibrotic stages.

Key words: gynecomastia, oestrogens, therapy.

Úvod

Gynekomastie je zvětšení mužského prsu na podkladě hyperplazie mléčné žlázy. Z historického hlediska se první známý popis připisuje Galenovi. Až do devatenáctého století nebyla gynekomastie kladena do vztahu s anatomickými a funkčními poruchami gonád. V roce 1946 přesně definoval histologickou stavbu gynekomastie Karsner a odědil pravou gynekomastii od pseudogynekomastie, jejímž podkladem může být podkožní tuk, záněty, tumory atd. Gynekomastie není samostatnou nozologickou jednotkou, je symptomem provázejícím různé etiopatogeneticky rozdílné stavy. Prevalence gynekomastie u mužů mezi 17.–80. rokem života je podle různých studií až 40 %. Růst mléčné žlázy je řízen hormonálně u obou pohlaví. Hlavními hormony kontrolujícími tento proces jsou *estrogeny*. U mužů jsou tři období, kdy zvýšená expozice tkáně mléčné žlázy estrogenům je fyziologická: v období neonatálním, v pubertě a ve stáří (10). Současné diagnostické zobrazovací metody, jako je ultrazvukové vyšetření nebo mammografie, překvapivě prokazují, že drobná zvětšení mléčné žlázy se vyskytují u mužů častěji, unikají však klinickým pozorováním, např. u hospitalizovaných pacientů prevalence gynekomastie stoupá, udává se až v 60 % případů (9). V produktivním věku jsou však estrogeny u mužů secernovány ve velmi malém množství a jejich růstový účinek se v organizmu neuplatňuje. Vznik gynekomastie vždy signalizuje poruchu hormonální sekrece na různých regulačních úrovních.

V posledních letech výskyt telarché a gynekomastie v civilizovaných zemích významně stoupá, dosud však nebylo podáno jednoznačné vysvětlení tohoto trendu. Růstové promoční faktory mohou být společné pro vznik benigního i maligního onemocnění prsu. Pozornost a bádání se věnuje vztahům genetické dispozice a vlivům vnějšího prostředí, které zasahují do endokrinního řízení a vyvolávají metabolické změny (tzv. endokrinní disruptory). Studuje se vliv zevních podmínek, zejména složek potravinového řetězce (anabolika, látky s estrogení aktivitou – fytoestrogeny), faktory chronického stresu a další. Gynekomastie se objevuje při podávání některých léků, známý je např. vliv spironolaktonu, ale i moderní antihypertenziva jsou častou příčinou hyperplazie prsu u mužů. Z hlediska psychologického je gynekomastie vážným problémem v každém věku muže, zejména však v dospívání, může být příčinou i sociální maladaptace. Terapie je konzervativní, při včasné zahájení účinná, v případě recidivující gynekomastie nebo již vyvinuté mléčné žlázy chirurgická.

Histologie

Gynekomastie je charakterizována epiteliální hyperplazií a hyperplazií periduktálního stromatu prsní žlázy vlivem estrogenů. Stimulace *růstu a větvení tubulů* mléčné žlázy je provázeno *proliferací stromatu*, infiltrací lymfocytů, plazmatickými buňkami a mononukleáry. Vývoj acinů je proti ženské mléčné žláze nedokonalý. Jeho stupeň

kolísá podle stimulace hypofyzárními hormony, zejména prolaktinem, dále progesteronem. Androgeny v dospělosti jsou považovány za hormony s antimammotropním účinkem. Při dlouhodobém průběhu se proliferační procesy zpomalují, dochází ke kompletní hyalinní a **fibrózní přeměně** tkáně, tyto změny jsou však již nezvratné. Endokrinní příčina hyperplazie tukového tělesa mammy se nedá jednoznačně prokázat. Zdá se, že **proliferace tukové tkáně** je přímo kontrolována lokálními tkáňovými růstovými faktory.

Příčiny gynekomastie

- a) hormonální
- b) receptorové
- c) tkáňové růstové faktory
- d) zevní.

Estrogeny jsou řídicími hormony v procesu růstu prsní žlázy u obou pohlaví. U mužů se fyziologicky vyskytují v malém množství. Přírozenými oponenty jsou androgeny. Pokud dojde k nerovnováze androgenů : estrogenů, může se relativní či absolutní hyperestrinismus projevit u mužů hyperplazií mléčné žlázy. Hlavním zdrojem estrogenů u mužů jsou varlata. Nadledviny secernují prekursor, které se extraglandulárně konvertují systémem aromatáz na estrogeny. Nejvýznamnějším metabolitem nadledvinového původu je androstendion, konvertuje se v periférii na estron. Zajišťuje asi 5 % biologicky aktivního estrogenu u mužů. Biologická dostupnost estrogenů a androgenů je regulována volnější vazbou na albuminy a silnější na globuliny, estrogeny samy zvyšují tvorbu SHBG (sex hormon binding globulinu) v játrech. Cílové tkáně jsou vybaveny cytoplazmatickými **receptory** pro androgeny, resp. estrogeny, které jsou vlastním efektozem hormonálního účinku. V naší studii jsme prokázali v biotickém materiálu přítomnost receptorů pro estrogeny, koncentrace nebyla ale významně zvýšena. Řízení výdeje hormonů periferními žlázami je zajištěno hypotalamo-hypofyzární regulační osou.

Testosteron je v plazmě zdrojem estradiolu, tj. hlavního biologicky dostupného estrogenu. Plných 20 % denní produkce u mužů je secernováno varlaty. Plazmatická hladina estradiolu nemusí vždy reflektovat enzymovou tkáňovou aktivitu a tvorbu estradiolu in situ. Směr enzymové konverze v tkáních 5 α -redukci na dihydrotestosteron (DHT) je získán silný androgen s účinností na diferenciaci a vývoj sexuálních orgánů u muže, zajišťující virilizaci. Alternativně mohou být androgeny konvertovány na estrogeny u obou pohlaví aromatizací v tkáních. Aromatázy jsou hlavně v placentě, tukové tkáni, mozku, kosti atd. Věkem u muže dochází ke snižování hladiny testosteronu v plazmě, zvyšuje se plazmatický estradiol jako výsledek zvýšení enzymové aktivity aromatáz často související se zmnožením tukové tkáně ve stáří. Tyto fyziologické metabolické cesty zajišťují kombinovaný účinek testosteronu, estrogenů a dihydrotestosteronu. Varlata secernují stonásobně vyšší koncentrace testosteronu nežli estradiolu. Po stimulaci LH však může sekrece estradiolu stoupnout, což podporuje odpověď na stimulaci hCG. Tento fakt vysvětluje

změny hladin androgenů a estrogenů za různých patologických stavů, např. u Klinefelterova syndromu, kde je hladina LH zvýšena. Všechny stavy vedoucí k porušení rovnováhy mezi androgeny a estrogeny jsou provázeny gynekomastií, rovněž genové defekty, poruchy funkce androgenního receptoru vrozené (např. ovotestes) či získané mohou v důsledku hormonální nerovnováhy vést ke stimulaci růstu mléčné žlázy.

Fyziologicky se vyšší hladiny estrogenů u mužů vyskytují ve 3 obdobích: neonatálně, v pubertě a v seniu. Role estrogenů není ještě zcela prostudována. Jak ukazují nové studie, je to zejména období puberty, kde důležitou roli mají při stimulaci růstu, v iniciaci a regulaci výdeje hypothalamických gonadoliberinů. Estrogeny mají v pubertě typickou epizodickou sekreci, účinek v periferních tkáních není ještě plně oponován androgeny. Spolu s celou řadou hypofyzárních hormonů (GH, PRL, LH, FSH) a autokrinních růstových faktorů (IGF 1) a dalších hormonů (inzulin, tyreoidální, nadledvinové hormony) jsou v úzkém vztahu k fyziologickému vývoji mléčné žlázy.

Regulačním faktorem hormonálního účinku je vazba na globuliny (SHBG). V seniu je tvorba SHBG v játrech vyšší, což je příčinou vyšší vazby androgenů a relativního hyperestrinismu. Tato nerovnováha může být prohloubena ještě vlivem dalších patologických stavů nebo léků. Tvorba testosteronu varlaty bývá zachována do pozdního věku (5). Ve vysokém stáří se však může snížit citlivost receptoru pro androgeny, což se vysvětluje degenerativními změnami proteinových struktur.

Dělení gynekomastie

Gynekomastie **pravá** je hyperplazie mléčné žlázy. Může jít o proces jednostranný i oboustranný. Velikost gynekomastie je od subareolárního zduření mléčné žlázy až do velikosti dívčích prsou. **Pseudogynekomastií** nazýváme zvětšení v oblasti mammy jiným procesem. Nejčastěji se jedná o tuková depozita (lipomastie), záněty, nádory.

Aktivní (floridní) gynekomastie je charakterizována zduřením a bolestí prsu, galaktorea nebývá přítomna. Floridní stadium může být i počínajícím příznakem nádorového růstu. Gynekomastie **inaktivní** není již provázena bolestí (mastodynii), tkáň je již fibrózní, změny jsou nezvratné.

Diagnostika

Při vzniku gynekomastie je vždy nutné pečlivě hodnotit anamnestické údaje vztahující se k neonatálnímu vývoji, důležitým údajem je kryptorchismus, opožděný vývoj v pubertě, jiná onemocnění, léky, aktinoterapie, stravovací návyky, změny v životním nebo stravovacím režimu, hubnutí, cvičení (fit centra!), abúzus anabolik, psychotropních látek (marihuana), alkoholu. Důležitý je i údaj o práci, zaměstnání, styku s toxickými látkami a podobně. Objektivním vyšetřením orientačně hodnotíme podkožní tukovou vrstvu, celkový habitus, palpační velikost a citlivost tkáně prsu, popř. sekreci. Zobrazovací metody, zejména ultrazvukové vyšetření, velmi spolehlivě určí velikost a charakter tkáně prsní žlázy, poměr tukové složky, aktivní fázi může odlišit od fibrózního

stadia. Součástí ultrazvukového vyšetřovacího programu by mělo být i orientační vyšetření varlat k vyloučení strukturálních a cévních (varikokéla) změn. Mammografii je možno doplnit k upřesnění nálezu, zejména při podezření na tumor (7). Laboratorní vyšetření zaměříme na stanovení androgenů a estrogenů, LH, FSH a SHBG. Při podezření na adrenální enzymové bloky doplníme stanovení 17-hydroxyprogesteronu (17-OHP), dehydroepiandrosteronu (DHEA), dihydrotestosteronu (DHT). U hypergonadotropního hypogonadizmu doplníme vyšetření genetické.

Fyziologická gynekomastie

Zduření mléčných žláz u *novorozenců* je vyvoláno přítomností matčiny estrogenu, samo odezní. U chlapců se gynekomastie objevuje nejčastěji v časném období puberty kolem 12 let, ale i později. Je provázána bolestí a napětím ve žláze. V *pubertě* je estradiol secernován epizodicky, zejména ve spánku. Zdrojem estradiolu jsou gonády, podíl estrogenu nadledvinového původu se zvyšuje při obezitě, tuková tkáň je mohutným zdrojem estrogenu. Konverze prekurzorů na estrogény probíhá i v mléčné žláze samé.

Gynekomastie v *seniu* je výsledkem změny metabolické a funkční aktivity tkání. Teprve po 70. roku věku je možné prokázat snížení biologické aktivity testosteronu jeho vyšší vazbou na SHBG. Udává se zvýšení aktivity periferních aromatáz, celkové snížení poměru androgenů : estrogenům a snížení cirkadiánní rytmicity plazmatické hladiny testosteronu. Sekrece LH se zvyšuje, odpovíď varlat na tyto stimuly však klesá. Hladina prolaktinu (PRL) stoupá a spolu s relativním hyperestrinizmem je významným faktorem ve vzniku senilní gynekomastie. Dalšími činiteli v metabolickém procesu jsou vaskulární změny v CNS s negativním vlivem na řízení výdeje a rytmicity hypotalamických liberinů a hypofyzární funkce. Současné poruchy funkce důležitých parenchymatózních orgánů (srdce, játra, ledviny) vedou k farmakologické léčbě. Důsledkem může být ovlivnění tvorby nebo vazby androgenů se snížením jejich biologické aktivity. Rizikovým faktorem je obezita.

Patologická gynekomastie

Patologické stavy vedoucí ke snížení tvorby nebo účinku testosteronu, poruše poměru androgenů : estrogenům nebo zvýšený příjem exogenních estrogenu v potravě, léky, toxické látky, abúzus některých psychotropně působících látek apod. mohou vést ke gynekomastii.

Snížení nebo porucha tvorby testosteronu: například kongenitální anorchie, kryptorchismus, hypergonadotropní hypogonadismus, syndrom rezistence na androgeny, Reifensteinův syndrom (receptorové poruchy).

Enzymové bloky nadledvin: gynekomastie je nejčastější příznak u bloku 3 β -steroid-dehydrogenázy a 17 β -hydroxysteroiddehydrogenázy. Při kompletním bloku je již porušena virilizace mužského embrya. Inkompletní blok se může manifestovat při nastupující pubertě např. gynekomastií. Navíc může být zvýšena aromatizace prekurzorů androgenů (androstendionu) v periférii.

Záněty varlat jsou nejčastější příčinou jejich atrofie. Tvorba testosteronu Leydigovými buňkami klesá, estrogeny se tvoří extraglandulární aromatizací. Zvyšuje se nerovnováha mezi androgeny a estrogeny. Podobné změny jsou i důsledkem traumatického poškození varlat nebo po chirurgické kastraci, po ozáření varlat.

Atrofie varlat se vyskytuje u neurologických onemocnění páteře, míchy a jiných neuropatií. ***Renální selhání*** a zejména zavedení pravidelného dialyzačního programu vede k vývoji gynekomastie. Příčina je komplexní, jak toxický vliv metabolických změn na řízení gonadální funkce, tak na tvorbu androgenů samotných a spermiogenezu. Disociace LH/FSH je spojena s teorií vyšší hladiny *inhibinu*. Současně vyšší prolaktin, suprimovatelný bromokryptinem, prohlubuje hormonální nerovnováhu.

Tumory jsou často zdrojem estrogení sekrece nebo ekotopické gonadotropní stimulace. Hormonálně aktivní mohou být nádory tkáně varlat (tumor Leydigových buněk, Sertolliho buněk) nebo zárodečné tkáně (embryonální karcinom, choriokarcinom, teratomy), nádory nadledviny (feminizující karcinom) či benigní formy adrenální hyperplazie (enzymové bloky). Například bronchogenní karcinom může produkovat hCG, který vede ke zvýšení tvorby estrogenu a gynekomastii.

Onemocnění jater (cirhóza, karcinom) je provázáno metabolickými projevy hyperestrinizmu jako zvýšení tvorby SHBG, snížení odbourávání estrogenu, stimulací periferní aromatizace. Tzv. *syndrom „druhé puberty“*, rovněž nazývaný syndromem realimentace, je soubor změn u dlouhodobě hladovějících nebo strádajících lidí. Po přechodném útlumu gonadotropní sekrece dochází k obnově regulační hypotalamo-hypofyzo-gonadální funkce (tzv. rebound fenomen). Aktivuje se tvorba steroidů a jejich aromatizace v periferních tkáních zvyšuje podíl estrogenu v cirkulaci, vzniká gynekomastie. Zvýšená extraglandulární aromatizace je u *genových* poruch a nebo mutací genů pro enzymy. Tyto poruchy jsou vzácné.

Léky

Rada léků má vliv na hormonální sekreci nebo vede k ovlivnění hormonálního účinku na úrovni receptoru. Gynekomastie vzniká po přímé aplikaci estrogenu léčebně (psychiatrické nebo urologické indikace), náhodně v kosmetických přípravcích, ve výrobě léčiv. Podobnou aktivitu vykazuje digitalis, jehož molekula má steroidní základ. Naopak antiandrogenní vlastnosti má spirolakton, cimetidin inhibuje katabolismus estradiolu. Léky s antiandrogenními vlastnostmi (cyproteronacetát, flutamid) blokují vazbu testosteronu na receptor. Antiandrogenně nebo antigonadotropně působí některá syntetická anabolika. Toxicky působí na varlata cytostatika, ketokonazol, imidazol a další. Ne příliš jasným mechanismem vzniká gynekomastie při léčbě penicilaminem, blokátory kalciových kanálů, kaptoprilem, benzodiazepiny a jinými. U některých farmak se předpokládá centrální působení s vlivem na zvýšení výdeje prolaktinu.

Návykové látky a drogy. Účinek některých psychotropně působících látek, jako je marihuana, působí rovněž centrálně,

zvyšuje hladinu prolaktinu. Marihuana prokazatelně působí i na tkáň prsu a ve vysokém procentu způsobuje gynekomastii (3). Gynekomastie se ve vysokém procentu objevuje u kuřáků marihuany asi po půl roce, často vymizí při přerušení aplikace drogy. Heroin, podobně jako amfetamin, vede k aktivaci adrenální funkce, při současné toxické bloádě testikulární steroidogeneze dochází k nepoměru androgenů a estrogenů. Tématem dosud neuzavřeným je vliv tak zvaných civilizačních faktorů na vznik gynekomastie. Zásahem člověka je porušen přirozený sezónní výskyt estrogenů např. v potravinovém řetězci. Zkoumá se vliv fytoestrogenů, obsažených zejména v rostlinné stravě (soja, luštěniny, semena aj.) a antian-drogenů, jejich vliv na vznik gynekomastie. V asijské populaci, kde konzumace rostlinných sojových estrogenů (izoflavonů) je přirozeně vysoká, není ale výskyt gynekomastie častější. Různé chemické příměsi při zpracování potravin nebo již přímo v zemědělské prvovýrobě mohou ovlivňovat metabolismus či tvorbu hormonů u člověka (1, 12).

Gynekomastie a karcinom prsu

Karcinom prsu u mužů je vzácné onemocnění. Gynekomastie není považována přímo za prekancerózu. Je však známa souvislost vyšší expozice tkáně mammy estrogenům s častějším vznikem karcinomu prsu například u mužů s Klinefelterovým syndromem (11). I když je toto riziko malé, musíme vzít v úvahu fakt, že gynekomastie se může vyvinout jako důsledek zvýšené expozice estrogenům či jiným látkám v životním prostředí, kdy je člověk dlouhodobě vystaven různým podprahovým koncentracím nepoznaných hormonálních substancí. Takto kontaminové prostředí vede přímo či nepřímo ke zvýšení rizika maligního zvratu prsní žlázy. Výskyt karcinomu mammy u mužů s gynekomastií je významně nižší než výskyt karcinomu prsu u žen (8).

Léčba

Ve stadiu aktivní gynekomastie je vhodná **medikamentózní léčba**, naopak ve stadiu fibrózní přestavby je

volen chirurgický přístup. Ve floridním počátečním stadiu s mastodynii aplikujeme krátkodobě anabolikum. Osvědčila se parenterální aplikace nandrolonových derivátů (4). Vhodný je nandrolonfenylpropionát s krátkodobým účinkem, do ústupu bolesti. Nandrolon undekanoát má asi měsíční působení. Danazol se v této indikaci pro dlouhodobý útlum gonadotropní sekrece nedoporučuje. Nejvíce se podávají – v kombinaci s anaboliky – antiestrogeny (tamoxifen) pro své lokální účinky na úrovni estrogenního receptoru a pro zlepšení steroidogeneze cestou ovlivnění hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy. Léčba nemá komplikace, estrogenní vlastnosti tamoxifenu se u mužů jinak negativně neuplatňují. Zvýšenou kontrolu vyžadují pacienti s varixy a event. hypertenzí. Hyperprolaktiněmii léčíme ergolinovými deriváty, v etiopatogenezi gynekomastie u starších mužů s rizikem hyperplazie prostaty je tamoxifen lékem první volby (6). U pacientů s hypogonadizmem zavedeme substituční léčbu androgeny, volíme prepráty s nízkou konverzí na estrogény. V seniu je gynekomastie často poléková, stačí přerušit podávání vyvolávající látky (13). Recidivy gynekomastie nebo mastodynii v pubertě nebývají časté, vždy pátráme po genetické odchylce nebo toxické příčině (marihuana), vyloučíme event. nádorový proces. Pátráme i po eventuálních stravovacích zvycích, návštěvách fit center (anabolika). U starších pacientů s recidivující gynekomastií podáme opakovaně i krátkodobě tamoxifen v doporučených dávkách do ústupu obtíží. Podávání blokátorů aromatizace v této indikaci nemá významně lepší účinek, běžně se v klinické praxi nepoužívá.

Chirurgický přístup volíme u inaktivní, již fibrózní formy gynekomastie tam, kde působí pacientovi psychické obtíže. Před plánovanou plastickou úpravou doporučujeme u obézních jedinců redukci hmotnosti pro žádaný kosmetický efekt. Novějším přístupem je metoda liposukce.

Literatura

1. Brody SA, Winters J, Down MA, et al. An epidemic of gynecomastia among Haitian refugees: possible exposure to anti-androgen. *Endocr Soc Abstr* 1983; 724.
2. Dershaw DD. Male mammography. *AJR* 1986; 146: 127–131.
3. Harmon JW, Aliapoulos MA. Marijuana-induced gynecomastia: clinical and laboratory experience. *Surg Forum* 1974; 25: 423–425.
4. Heresová J, Hampl R, Kuška L, Stárka L. Podávání nandrolondekanoátu nemocným s gynekomastií. *ČLK* 1981; 120: 1602–1605.
5. Heresová J, Hampl R, Stárka L. Gynekomastie Avicenum-Praha 1991.
6. Heresová J, Hampl R, Stárka L. Naše zkušenosti s podáváním tamoxifenu nemocným s gynekomastií. *Čs Pediatr* 1984; 39: 411–413.
7. Jackson VP, Gilmore RL. Male breast carcinoma and gynecomastia: comparison of mammography with sonography. *Radiology* 1986; 149: 533–536.
8. Mabuchi K, Bross DS, Kessler II. Risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 371–375.
9. Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in hospitalized male population. *Am J Med* 1984; 77: 633–638.
10. Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrin Metab* 1979; 48: 338–340.
11. Olsson H, Bladstrom A, Alm P. Male gynecomastia and risk for malignant tumours – a cohort study. *BMC Cancer* 2002; 2(1): 26.
12. Sundlof SF, Strickland C. Zearalenone and zeranol: potential residue problems in livestock. *Vet Hum Toxicol* 1986; 28: 242–250.
13. Vermeulen A, Kaufman JH, Goemaere S, vanPottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging male* 2002; 5(2): 98–102.