

Co je nového v andrologické endokrinologii

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav, Praha

Cílem přehledu je upozornit na některé aktuální otázky a recentní objevy, které se týkají andrologické endokrinologie.

Klíčová slova: testosteron, léčba, sekulární trendy, prostata, tyreopatie, mužská antikoncepce.

What is new in andrological endocrinology

The aim of the paper is to highlight some current issues and recent findings concerning andrological endocrinology.

Key words: testosterone, treatment, secular trends, prostate, thyropathy, male contraception.

Interní Med. 2009; 11 (1): 48–49

Úvod

Andrologie v globalizovaném světě bude zřejmě hrát stále významnější roli, zejména z důvodu svého blízkého vztahu s populačními krizemi. O andrologickou problematiku se začínají zajímat instituce v Číně (1), a to nikoli jen pro otázku kontroly porodnosti, anebo v Rusku, i když asi z opačného důvodu – zarážejícího demografického poklesu (2).

Důležitými kroky jsou národní nebo nadnárodní směrnice pro léčbu andrologických onemocnění. K nim v poslední době patří zejména směrnice americké endokrinologické společnosti (3, 4) a dalších společností (australská, německá) o léčbě hypogonadizmu androgeny nebo skandinávské směrnice o léčbě poruch sestupu varlat (5), směrnice o embryologických

a andrologických laboratořích (6) nebo o mikrolecích chromozomu Y (7).

Hlavní výzkumné směry, které byly v popředí zájmu v endokrinologické andrologii jak v základním, tak v klinickém výzkumu, jsou uvedeny v tabulce 1 (8).

Náhradní androgenní terapie

Hypogonadizmus je běžně léčen podáváním androgenů. U hypogonadizmu s pozdním nástupem, tedy při andropauze u starších mužů, má podle kritérií medicíny důkazů androgenní substituce jen omezené opodstatnění. Tak např. při srovnání dvou skupin starších mužů s hladinami testosteronu v normálním referenčním rozmezí a mužů se subnormálními hodnotami testosteronu nebyly mezi skupinami mužů s nízkým a vyšším volným testosteronem nalezeny (9) významné rozdíly v laboratorních biochemických parametrech, tělesné hmotnosti, osteoporóze, kognitivních funkcích, v denní aktivitě a ve výskytu kardiovaskulárních onemocnění. S volným testosteronem byla významně asociována jen erektilní dysfunkce ($r = 0,66, p < 0,001$) a symptomy onemocnění prostaty ($r = -0,23, p = 0,016$). Na druhé straně nízký testosteron pod 8,4 nmol/l v andropauze zvyšuje riziko úmrtí na relativní riziko RR 1,4 (10). Testosteron také snižuje hromadění viscerálního tuku a zabraňuje snižování svalové hmoty (11). Zájem na léčbě hypogonadizmu s pozdním nástupem z mnoha důvodů stále trvá, jak svědčí např. skutečnost, že v USA stoupl prodej testosteronových přípravků za poslední desetiletí 15–20krát. Proto byl významným počinem americké endokrinologické společnosti pokus o vydání směrnic k léčbě testosteronem (3, 4). Z analýzy podkladů plyne, že z hlediska medicíny důkazů nejsou dosud zjištěná data dostatečným důvodem k širšímu doporučení této léčby a že terapie musí být vý-

razně individuální. Směrnice jsou však do značné míry vágní, nedefinují ani váhu různých, větší nebo menších příznaků hypogonadizmu, ani hranici, od které je třeba hladiny androgenů považovat za nedostatečné pro stárnoucí muže. Přísnější kritéria doporučují zahájit testosteronovou suplementaci tehdy, jsou-li vedle klinických příznaků hypogonadizmu také sníženy hladiny celkového testosteronu pod 10,4 nmol/l (12). Po zahájení léčby je nutno dlouhodobě sledovat pacienta v intervalech 3 až 6 měsíců. Cílem léčby má být udržení hladiny testosteronu stabilně v dolní polovině referenčního rozmezí, což ovšem s dostupnými přípravky není lehký úkol. Naděje se vkládá do přípravků transdermálních nebo depotně injekčních.

Androgeny a onemocnění prostaty

Ne zcela vyjasněnou otázkou stále zůstává riziko benigního nebo maligního onemocnění prostaty při dlouhodobém podávání androgenů. Přestože ve studii Marksové (13) poměrně nízká dávka androgenů (50 mg testosteronundekanoátu/2 týdny) nevedla ke zvýšení intraprostatických androgenů, riziko pro možný následný karcinom prostaty zůstává nejisté.

Při léčbě věkově závislého hypogonadizmu testosteronem je stále klíčovou otázkou možnost indukce progresu karcinomu prostaty. I když existuje řada prací, které prokazují, že androgeny nevyvolávají karcinom prostaty (CaP), je jisté, že pro existující onkogenní postižení prostaty jsou androgeny nepříznivým faktorem. Proto trvá snaha nalézt měřítko k odlišení mužů, kteří jsou karcinomem prostaty ohroženi, od těch, pro které androgenní substituce znamená zvýšení rizika tohoto onemocnění. V tomto smyslu byly testovány laboratorní nálezy, ať je to třeba poměr testosteronu k PSA před zahájením léčby (14), nebo vzestup PSA po měsí-

Tabulka 1. Nejaktuálnější témata v andrologii

Základní výzkum
Objev mikro-RNA
Genetika v andrologii
Využití kmenových buněk v terapii
SARM – selektivní modulatory androgenních receptorů
Megalin, SHBG a hypotéza volných androgenů
Enviromentální exohormony (disruptory)
Sekulární trendy poklesu fertility a androgenů
Klinický výzkum
Testosteron a metabolický syndrom
Androgeny a prostatická onemocnění
Hypogonadizmus s pozdním nástupem – andropauza
Androgeny a kardiovaskulární onemocnění
Hormony a benigní i maligní onemocnění prostaty
Mužská antikoncepce
Klinefelterův syndrom

ním podávání testosteronu (15). Tyto údaje mají sice statistickou významnost, pro individuální rozhodování však zatím nestačí. Diagnosticky významným se v budoucnosti může stát objev steroidní 5 α -reduktázy 3. typu, která má mizivou aktivitu v normální prostatické tkáni, ale je ve zvýšené míře exprimována v hormonálně refrakterní tkáni CaP, ve které vede k mohutné lokální produkci dihydrotestosteronu (16).

Léčba benigní hyperplázie prostaty inhibitory steroidní 5 α -reduktázy – finasteridem a ještě lépe dutasteridem – je prokazatelně současně také prevencí karcinomu prostaty (17).

Poměrně hodně pozornosti bylo věnováno prevenci benigní hyperplázie a eventuálně i karcinomu prostaty dietními opatřeními (18, 19). Zatímco diety omezující oxidační stres nevykazovaly významnější úspěchy, diety měnící metabolické prostředí a dostupnost hormonálně aktivních látek jsou považovány za nadějnější. Dietní opatření vhodná pro zmírnění metabolického syndromu – u lidí nízkotuková dieta s omega-3-polynenasycenými mastnými kyselinami, bohatá na škrob a spojená s fyzickým cvičením (Pritkinův program) – vedla ke snížení hladin inzulínu, estradiolu, inzulínu podobného růstového faktoru IGF-I, volného testosteronu a vzestupu SHBG a IGF-I- vázacího proteinu 1 (20) a tím i rizikových faktorů pro CaP. Riziko karcinomu prostaty nesnižoval vyšší příjem vitamínu E, C a beta-karotenu, nižší riziko bylo v osmileté studii na téměř 30 tisících mužů pozorováno u mužů, kteří kouřili (21). Riziko symptomů benigní hyperplázie prostaty podle recentní studie (22) na téměř 5 tisících probandů bylo zvýšeno konzumací červeného masa a také při vyšší konzumaci alkoholu. Zatímco vyšší přísun antioxidantů neměl prakticky žádný efekt, mírné snížení rizika bylo asociováno s lykopenem, zinkem a suplementací vitamínem D. Z dietních antioxidantů, jako je kurkumin, genistein, lykopen, polyfenoly z čaje, granátové jablko a lupeol, zaujal nejvíce pozornosti resveratrol (20, 23, 24), u kterého jde také současně o jeho chemopreventivní působení a v prostatě o přímé působení na down-regulaci androgenních receptorů a posttranslační děje (23). Protože koncentrace resveratrolu v potravinách nevyvolávají dostatečně velký účinek, je v poslední době zaměřena snaha farmaceutického průmyslu na syntetický resveratrol nebo jeho účinná analoga.

Zajímavé jsou výsledky metaanalýzy (25), která zjistila, že muži v USA mají celoživotní riziko CaP 18%. Riziko je velice variabilní geograficky, rasově, civilizačně, kde hrají roli environmentální faktory. Hlavními rizikovými faktory byly věk,

rodinná zátěž karcinomem prostaty a etnicita. Riziko karcinomu prostaty bylo snižováno diabetes 2. typu a zvyšováno vyšší porodní váhou a výškou v dospělosti v souladu s našimi znalostmi o úloze růstového hormonu a růstových faktorů pro proliferaci tkáně prostaty.

Sekulární trend v poklesu testosteronémie

Začátkem devadesátých let upozornil Skakkebeak na sekulární pokles počtu spermií u mužů. V Dánsku ve 40. letech minulého století bylo nalézáno v semeni průměrně 100 mil. spermií/ml a 40 mil./ml bylo považováno za podprůměrný počet, který již mohl být příčinou komplikací pro paternitu. Dnes se odhaduje, že 40 % mužské populace má méně než oněch 40 mil./ml (33, 34). Vedle sekulárního poklesu počtu spermií byl však zaznamenán nyní také podobný pokles hladin androgenů. V Massachusetts Male Aging Study (35) bylo sledováno celkem 1700 mužů po dobu 15 let ve třech různých časových úrovních. Nejnepříznivější byl pokles úrovně testosteronémie ve vyšších věkových kategoriích. Podobně tomu bylo v dánské studii (36), která zjistila, že zatímco mezi generacemi klesá celkový testosteron, volný testosteron se nemění, snad z důvodu poklesu SHBG. Příčina byla spatřována ve změně zdravotního stavu, životních návyků, nárůstu výskytu endokrinních disruptorů v životním prostředí nebo v metodických faktorech studie. Snad by bylo možné spatřovat, že podíl na tomto jevu mají i socio-biologické vztahy a obecný pokles maskulinní úlohy ve společnosti.

Mužská hormonální antikoncepce

Liu et al. (37) podali metaanalýzu 30 studií o mužské hormonální antikoncepci, v ní bylo hodnoceno celkem 1549 mužů. U současných mužských antikonceptiv založených buď na čistých androgenech, nebo na jejich kombinaci s progestiny (38, 39) jde především o spolehlivost a reverzibilitu účinku. Hlavní ukazatele sledují ve světě dva hlavní programy zaměřené na tuto problematiku, studie CONRAD NIH a studie WHO, obě sledují androgen/progestinové přípravky. Nedostatkem je, že jsou sledovány nepřímé ukazatele, tj. kvalita spermatu pomocí spermiogramu, nikoli selhávání antikoncepce, jako je tomu v testování ženské hormonální antikoncepce.

Andrologické aspekty jiných onemocnění

Pro svou častou asociaci s hypogonadizmem nebo sexuální dysfunkcí byla v posledních letech také intenzivně studována onemocnění

štítné žlázy (40, 41, 42). Bylo zjištěno, že u mužů jak s hyperfunkcí, tak hypofunkcí štítné žlázy je zvýšena prevalence sexuálních dysfunkcí. Důležitou skutečností bylo, že po normalizaci hladin hormonů štítné žlázy u hypertyroidních mužů klesla prevalence předčasné ejakulace z 50 % na 15 % a opožděné ejakulace u hypothyreózy se zlepšila u každého druhého pacienta. Pro praxi je důležité ověřit u sexuálních poruch i funkci štítné žlázy, protože její úprava k normě může pomoci zvládat i potíže sexuálního života. Pro poznání fyziologie mužské reprodukce je důležité uvědomit si na základě těchto poznatků i důležitost hormonů štítné žlázy, která se projevuje také např. v pozorování, že volný tyroxin je v pozitivní korelaci s koncentrací spermií v semeni (41) a ve skutečnosti, že tyroxin by měl patřit do řady farmak použitelných pro medikamentózní léčbu infertility.

Také další endokrinopatie a metabolická onemocnění zvyšují riziko sexuální dysfunkce (42, 43, 44) v pořadí obezita, tyreopatie, diabetes mellitus. Často je asociován se sexuální dysfunkcí metabolický syndrom (12, 44, 45).

Feromony u lidí

I u lidí zasluhuje pozornost interpersonální signalizace cestou feromonů a prostřednictvím vomeronazálního, případně olfaktorického systému. Zpracování těchto signálů v CNS bylo sledováno zobrazovací technikou pozitronové emisní tomografie a jako signální látka pro aktivaci různých mozkových oblastí byly studovány potenciální lidské feromony 4,16-androstadien-3-on (AND) a estrogenům blízký steroid estra-1,3,5 (45),16-tetraen-3-ol (EST). První z nich se nachází v mužském potu, druhý v moči žen. Bylo zjištěno, že čichání AND a EST aktivuje oblasti sexuálně dimorfických jader předního hypotalamu a že tato aktivace se liší podle pohlaví pokusné osoby a testované látky. Signál neprobíhá cestami olfaktorického vnímání vůně a pachů. Heterosexuální osoby vykazují aktivaci příslušných center po vnímání feromonu opačného pohlaví, homosexuální osoby po percepci feromonu stejného pohlaví (46, 47).

*Práce vznikla v rámci grantu
IGA NR/8525–5*

Literatura

1. Hu LQ. [Future development of andrology in China] Zhonghua Nan Ke Xue. 2005; 11 (1): 3–6.
2. AA. [The role of andrology as a field of reproductive medicine in the solution of demographic problems in Russia] Vestn Ross Akad Med Nauk 2007; (11): 50–52.
3. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder

- PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995–2010.
- 4.** The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of androgen deficiency in the aging male. *Fertil Steril* 2004; 82 (Suppl 1): S46–50.
- 5.** Ritzén EM, Bergh A, Björknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, Jørgensen N, Kollin C, Lindahl S, Läckgren G, Main KM, Nordenskjöld A, Rajpert-De Meyts E, Söder O, Taskinen S, Thorsson A, Thorup J, Toppari J, Virtanen H. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007; 96 (5): 638–643.
- 6.** Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Revised guidelines for human embryology and andrology laboratories. *Fertil Steril* 2006; 86 (5 Suppl): S57–72.
- 7.** Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl* 2004; 27 (4): 240–249.
- 8.** Handelsman D. Update in andrology. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (12): 4505–4511.
- 9.** Yavuz BB, Ozkay N, Halil M, Cankurtaran M, Ulger Z, Tezcan E, Gurlek A, Ariogul S. Free testosterone levels and implications on clinical outcomes in elderly men. *Aging Clin Exp Res* 2008; 20: 201–206.
- 10.** Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 68–75.
- 11.** Allan C, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RL. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (1): 139–146.
- 12.** Miner M, Canty DJ, Shabsigh R. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men: assessing benefits, risks, and best practices. *Postgrad Med* 2008; 120 (3): 130–153.
- 13.** Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Maccairani ML, Nelson PS. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *J Amer Med Assoc* 2006; 296 (19): 2351–2361.
- 14.** Rhoden EL, Riedner CE, Morgentaler A. The ratio of serum testosterone-to-prostate specific antigen predicts prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2008; 179 (5): 1741–1744.
- 15.** Svatek RS, Shulman MJ, Benaim EA, Rogers TE, Marquis V. Change in prostate specific antigen following androgen stimulation is an independent predictor of prostate cancer diagnosis. *J Urol* 2008; 179: 2192–2195.
- 16.** Uemura M, Tamura K, Chung S, Honma S, Okuyama A, Nakamura Y, Nakagawa H. Novel 5 α -steroid reductase (SR-D5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Sci* 2008; 99 (1): 81–86.
- 17.** Barnard RJ. Prostate cancer prevention by nutritional means to alleviate metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (3): 889–893.
- 18.** Stacewicz-Sapuntzakis M, Borthakur G, Burns JL, Bowen PE. Correlations of dietary patterns with prostate health. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52 (1): 114–130.
- 19.** Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: Progress and promise. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10 (3): 475–510.
- 20.** Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, Albanes D, Andriole GL, Urban DA, Peters U. PLCO Trial. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (4): 245–254.
- 21.** Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhauser ML, Goodman P, Penson DF, Thompson IM. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (8): 925–934.
- 22.** Tindall DJ, Rittmaster RS. Rationale for inhibiting 5 α -reductase isoenzymes in the prevention and treatment of prostate cancer. *J Urol* 2008; 179: 1235–1242.
- 23.** Harada N, Murata Y, Yamaji R, Miura T, Inui H, Nakano Y. Resveratrol down-regulates the androgen receptor at the post-translational level in prostate cancer cells. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2008; 53 (6): 556–560.
- 24.** Shankar S, Singh G, Srivastava RK. Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Biosci* 2007; 12: 4839–4854.
- 25.** Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME. Role of hormonal and other factors in human prostate cancer. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008; 11: 242–259.
- 26.** Hammes A, Andreassen TK, Spoelgen R et al. Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids. *Cell* 2005; 122 (5): 751–762.
- 27.** Kozyraki R, Goffolt F. Multiligand endocytosis and congenital defects: roles of cubilin, megalin and amnionless. *Curr Pharm Des* 2007; 13 (29): 3038–3046.
- 28.** Bojensen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome; a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1254–1260.
- 29.** Swerdloff AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 88: 6516–6522.
- 30.** Handelsman DJ, Liu PY. Klinefelters syndrome: a microcosmos of male reproductive health. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1220–1222.
- 31.** Lafranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelters syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–283.
- 32.** Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6263–6267.
- 33.** Andersson AM, Jørgensen N, Main KM, Toppari J, Rajpert-De Meyts E, Leffers H, Juul A, Jensen TK, Skakkebaek NE. Adverse trends in male reproductive health: we may have reached a crucial tipping point. *Int J Androl* 2008; 31 (2): 74–80.
- 34.** Skakkebaek NE, Jørgensen N, Main KM, Rajpert-De Meyts E, Leffers H, Andersson AM, Juul A, Carlsen E, Mortensen GK, Jensen TK, Toppari J. Is human fecundity declining? *Int J Androl* 2006; 29 (1): 2–11.
- 35.** Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, Kupelian V, McKinlay JB. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (1): 196–202.
- 36.** Andersson AM, Jensen TK, Juul A, Petersen JH, Jørgensen T, Skakkebaek NE. Secular decline in male testosterone and sex hormone binding globulin serum levels in Danish population surveys. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (12): 4696–4705.
- 37.** Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet* 2006; 367: 1412–1420.
- 38.** Amory JK. Contraceptive developments for men. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43 (3): 179–192.
- 39.** Heráček J, Urban M, Sobotka V, Lukeš M, Bittner L, Novotný T, Otava Z, Mužská antikoncepce *Urol Listy* 2007; 5: 2–33.
- 40.** Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (12): 6472–6479.
- 41.** Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl* 2007; 28 (3): 397–406.
- 42.** Veronelli A, Masu A, Ranieri R, Rognoni C, Laneri M, Pontiroli AE. Prevalence of erectile dysfunction in thyroid disorders: comparison with control subjects and with obese and diabetic patients. *Int J Impot Res* 2006; 18 (1): 111–114.
- 43.** Balercia G, Boscaro M, Lombardo F, Carosa E, Lenzi A, Jannini EA. Sexual symptoms in endocrine diseases: psychosomatic perspectives. *Psychother Psychosom* 2007; 76 (3): 134–140.
- 44.** Shabsigh R, Arver S, Channer KS, Eardley I, Fabbri A, Gooren L, Heufelder A, Jones H, Meryn S, Zitzmann M. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (5): 791–798.
- 45.** Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet* 2007; 369 (9561): 597–611.
- 46.** Berglund H, Lindström P, Dhejne-Helmy C, Savic I. Male-to-female transsexuals show sex-atypical hypothalamus activation when smelling odorous steroids. *Cereb Cortex* 2008; 18 (8): 1900–1908.
- 47.** Savic I, Berglund H, Lindström P. Brain response to putative pheromones in lesbian women. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102 (20): 7356–7361.

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.
Endokrinologický ústav Praha
Národní 8, 116 94 Praha 1
lstarka@endo.cz
