

Význam stanovení inhibinu B v klinické andrologické praxi

I. Poršová-Dutoit

Šilinkův nadační fond Praha, vedoucí prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Souhrn: Inhibin B je gonadální dimerický peptid, tvořený u muže Sertoliho buňkami varlat. Znalost hladin inhibinu B může být přínosem při řešení určitých obtížných diferenciálně diagnostických problémů, jako je vyšetřování etiologie obojetného genitálu po narození, rozlišení mezi kryptorchizmem a anorchíí a diferenciální diagnostika mezi hypogonadotropním hypogonadizmem a opožděnou pubertou. Stanovení inhibinu B může pomoci při vyšetřování dysgeneze gonád, necitlivosti na androgeny a taktéž při diagnostice některých gonadálních nádorů. U dospělého muže je posouzení sekrece inhibinu B Sertoliho buňkami přínosné při vyšetřování neplodnosti, a to zejména k posouzení stupně poškození spermatogeneze před biopsií varlat za účelem asistované reprodukce. Ačkoliv pro stanovení inhibinu B v současnosti existují cenově dostupné komerční kity, je jeho měření v České republice prozatím zavedeno jen ve velmi omezeném počtu laboratorních center.

Klíčová slova: inhibin – obojetný genitál – kryptorchizmus – puberta – nádory gonád – neplodnost

Place of inhibin B investigation in clinical andrological praxis

Summary: Inhibin B is a gonadal dimeric peptide, produced in men in testicular Sertoli cells. Inhibin B blood level knowledge can be a useful tool in the management of difficult diagnostic problems, such as ambiguous genitalia, the distinction between cryptorchidism and anorchidism and the hypogonadotrophic hypogonadism/delayed puberty differential diagnosis. Inhibin B measurements can help in gonadal dysgenesis evaluation, androgen insensitivity management and also in the diagnosis of some gonadal tumors. In adult men, inhibin B evaluation is helpful in the investigation of male infertility, especially in the judgment of the prognosis of testicular biopsy in in-vitro fertilization programs. Although commercial kits for inhibin B measurement are available at present, its evaluation is accessible in the Czech Republic for the time being in only very limited number of laboratory centers.

Key words: inhibin – ambiguous genitalia – cryptorchidism – puberty – gonadal tumors – infertility

Úvod

Pojem „inhibin“ byl poprvé použit v roce 1932 McCullaghem, který v pokusech na krysách zjistil, že extrakt z varlat obsahuje nejen hormon s androgenními účinky, ale taktéž látku schopnou zabránit hypertrofii hypofýzy po kastraci [27]. Inhibin byl poté řadu let předmětem početných studií, avšak jeho **struktura** byla plně rozpoznána až o více než 70 let později [40,43]. **Specifický immuno-assay** pro stanovení inhibinu se dostal do klinické praxe až na konci minulého století [12].

Inhibin je kódován 3 geny, zodpovědnými za 3 odlišné peptidy: **peptid alfa** (α), **peptid betaA** (β A) a **peptid betaB** (β B). Tím je dána existence 2 odlišných inhibinů (v současnosti označovaných A a B), z nichž každý je tvořen dvěma podjednotkami, jež jsou navzájem kovalentně vázány bisulfidickými můstky.

Podjednotka α (o molekulové hmotnosti 18 kDa) je oběma inhibinům společná a **podjednotka β** (o molekulové hmotnosti 14 kDa) je pro každý inhibin specifická: β A pro **inhibin A** a β B pro **inhibin B** [44]. Inhibin je stejně jako aktivin a antimüllerální hormon (AMH) peptidický hormon patřící do velké skupiny růstových faktorů (Transforming Growth Factor β – TGF β).

Zdroje inhibinů

Hlavním zdrojem inhibinů u muže jsou Sertoliho buňky, avšak Leydigovy buňky jsou taktéž schopny tvořit podjednotky inhibinů a uplatňují se v produkci inhibinu B zejména po skončení puberty [42]. Geny kódující podjednotky inhibinů jsou však vyjádřeny též v jiných žlázách s vnitřní sekrecí, zejména v nadledvinách, a také v četných extragonadálních tkáních, v nichž vy-

konávají řadu autokrinních a parakrinních rolí [32].

Regulace sekrece inhibinů a jejich hladiny v závislosti na věku

Četné studie ukázaly, že sekrece inhibinu B je závislá na hladinách FSH. V dospělosti působí pokles inhibinu B zvýšením cirkulujících hladin FSH. Pro tuto skutečnost svědčí studie u mužů s Klinefelterovým syndromem, u mužů postižených syndromem Sertoli cell only a u mužů, jejichž varlata byla vyřazena z činnosti (např. chemoterapií). Podání rekombinantního FSH hypogonadotropním mužům vede ke zvýšení hladin inhibinu B, zatímco podání rekombinantního LH nemá u těchto mužů na inhibin B žádný vliv [45]. Inhibiny působí antagonisticky vůči aktivinům, pokud jde o jejich vliv na hypotalamo-hypofýzární osu [11].

Zatímco vazba mezi inhibinem B a FSH v dospělosti je jasná, jejich vzájemné působení v průběhu pubertálního vývoje nejsou dosud bezpečně poznány [29]. U novorozenců mužského pohlaví jsou přítomny velmi vysoké hladiny inhibinu B a inhibin A je u nich neměřitelný. Píky hladin inhibinu B dosahují v průběhu prvních 6 měsíců života dokonce vyšších hodnot než u mužů v dospělosti [2], přičemž jeho hladina je nejvyšší mezi 3. a 4. měsícem života. V průběhu prvních 2 let života je hladina inhibinu B pozitivně korelována s hladinou gonadotropinů a testosteronu [15]. Poté hladina inhibinu B výrazně klesá (spolu s paralelním poklesem gonadotropinů a testosteronu) a ve věku 2–6 let je jeho hladina velmi nízká, avšak (na rozdíl o hladiny inhibinu B u dívek), měřitelná. Od věku 8 let se cirkulující hladiny inhibinu B u chlapců zvyšují a hladiny srovnatelné s hladinami u mužů v dospělosti bývají dosaženy ve věku 14 let [22]. Od počátku puberty až do stadia G3 puberty hladiny inhibinu B pozitivně korelují s hladinami LH a testosteronu. Poté však začínají být v negativní korelaci s FSH, stejně jako tomu je u muže v dospělosti [15]. U dospělého muže je detekovatelný pouze inhibin B, přičemž jeho hladina je u zdravého muže relativně stabilní. Inhibin B je v současnosti považován za ukazatele přítomnosti a funkčnosti Sertoliho buněk. Jeho hladiny dobře korelují s objemem varlat a s tvorbou spermií [25]. V průběhu stárnutí dochází k velmi postupnému a individuálně odlišnému poklesu hladin inhibinu B [14].

Určení pohlaví při narození

Stanovení inhibinu B (spolu se stanovením AMH) těsně po narození umožní potvrdit přítomnost funkčních Sertoliho buněk (s výjimkou stavů prenatalního deficitu gonadotropinů s následným narušením proliferace Sertoliho buněk).

Správné určení pohlaví po narození je velmi důležité zejména při přítomnosti hermafroditního genitálu. Exis-

tuje korelace mezi karyotypem 46,XY a „vysokými“ hladinami inhibinu B, tj. hladinami v rozmezí referenčních mezí pro mužské pohlaví, a mezi karyotypem 46,XX a „nízkými“ hladinami inhibinu B, tj. hladinami v rozmezí referenčních mezí pro ženské pohlaví. Inhibin B tak může pomoci v diferenciální diagnostice mezi zvětšenou klitoridou a mikropenise, neboť u novorozence 46,XY s izolovaným zvětšením klitoridy je inhibin B (i AMH) velmi nízký, zatímco u novorozence 46,XY s mikropenise bývá inhibin B (i AMH) v **mezích „mužského normálu“** [2,35].

Syndrom necitlivosti na androgeny

Při podezření na necitlivost na androgeny v postnatálním období pomůže stanovení inhibinu B potvrdit přítomnost funkčních Sertoliho buněk [22]. Postnatální pík LH a testosteronu je přítomen u nemocných s částečnou necitlivostí na androgeny, ale chybí u kompletní necitlivosti na androgeny [7]. Po narození zvýšený AMH u nemocných s kompletní necitlivostí na androgeny postupně, zhruba od jednoho roku věku, klesne k normálním hodnotám, avšak po nástupu puberty opět stoupne do velmi vysokých hodnot [37].

Kryptorchismus

Stanovení inhibinu B (a AMH) u novorozenců, u nichž nelze prokázat přítomnost varlat v šourku, je užitečné v diferenciální diagnostice mezi bilaterálním kryptorchizmem a anorchíí [16,28,36]. Význam hCG testu u těchto nemocných spočívá pouze v posouzení funkční kapacity Leydigových buněk u bilaterálního kryptorchizmu. V běžné klinické praxi se funkční stav varlat u chlapců hodnotí na základě palpačního nálezu a hCG testu. Prepubertálně jsou aktivnější Sertoliho buňky, produkující inhibin B a AMH. Jejich stanovování tak umožní posoudit přítomnost funkční tkáně varlat, aniž je nutná stimulace pomocí hCG [36]. Hladiny inhibinu B jsou normální u prepubertálních chlapců s jednostranným i oboustran-

ným kryptorchizmem [16]. Stimulace choriiovým gonadotropinem vede ke zvýšení hladin inhibinu B pouze prepubertálně, od počátku puberty již Sertoliho buňky nejsou schopny na hCG reagovat zvýšením sekrece inhibinu B.

Hodnocení hladin testosteronu, jeho metabolitů a dihydrotestosteronu po stimulaci hCG má své opodstatnění pouze, je-li nutno pátrat po funkční rezervě Leydigových buněk [36].

Nízkou hladinu inhibinu B u chlapců s kryptorchizmem je třeba považovat za negativní prognostický znak, pokud jde o budoucí fertilitní schopnost. Je-li současně přítomna nízká hladina FSH, je třeba pátrat po hypogonadotropním hypogonadizmu [8].

Předčasná puberta

Předčasná puberta vyvolaná centrální poruchou je provázena předčasným vzestupem hladin inhibinu B, jež odpovídají zvýšeným hladinám pulzně produkovaného FSH a stupni vyžívání osy hypothalamus-hypofýza-varlata [22].

Předčasná puberta periferní etiologie může být vyvolána syndromem McCune-Albright, testoxikózou a vzácně nádory vycházejícími ze Sertoliho a Leydigových buněk.

Syndrom McCune-Albright je u mužského pohlaví velmi vzácný. Bývá vyvolán mutací genu pro podjednotku α proteinu G, významného pro funkci membránových receptorů řady bílkovin. Tento gen je plně vyjádřen v Sertoliho buňkách, zatímco v Leydigových buňkách se uplatňuje jen slabě. Hladina inhibinu B je u nemocných postižených syndromem McCune-Albright v prepubertálním období zvýšena až k hladinám srovnatelným s hladinami v dospělosti [3,9]. Izolovaná předčasná aktivace Sertoliho buněk se klinicky projeví zvětšením varlat (případně i unilaterálním), jež předchází zvětšení penisu. Není přítomno ani axilární, ani pubické ochlupení. GnRH test ukáže prepubertální odpověď testosteronu i gonadotropinů.

Testoxikóza je vyvolána sekrecí testosteronu nezávislou na hladině gona-

dotropinů. Je vyvolána mutací genu receptoru LH. Tato mutace je přenosná dominantním způsobem, klinicky se projevuje pouze u mužského pohlaví (postižené osoby ženského pohlaví nemají žádnou klinickou symptomatologii, avšak jsou přenašečkami). Inhibin B je zvýšen až k pubertální hladině, ač hladina FSH je prakticky neměřitelná [41,42].

Opožděná puberta

Všichni endokrinologové jsou si vědomi úskalí diferenciální diagnózy mezi opožděnou pubertou a hypogonadotropním hypogonadizmem. Stanovení inhibinu B bazálně i v průběhu hCG testu může přispět k řešení tohoto diagnostického problému. Jeho hladiny jsou velice nízké až nedekovatelné u jedinců s hypogonadotropním hypogonadizmem (Kallmannův syndrom, mutace genu Prop 1, mutace genu receptoru GnRH), zatímco u zdravých jedinců s opožděným nástupem puberty jsou středně až normálně zvýšeny [1,33]. Stoupající bazální hladiny inhibinu B jsou považovány za spolehlivý ukazatel nastupující testikulární funkce [20].

Nádory varlat

Nádory vycházející ze Sertoliho a Leydigových buněk jsou vzácné. Pokud se vyskytnou v prepubertálním období, mohou vést k projevům předčasné puberty. Tvoří hlavně podjednotku α inhibinu a mohou produkovat též dimerický inhibin [18, 38]. Stanovení inhibinu B (spolu s inhibinem A) je důležité pro diagnostiku a sledování vývoje inhibin sekretujících nádorů gonadálních buněk, zejména nádorů ze Sertoliho buněk u Peutz-Jeghersova syndromu [22,23]. Tento syndrom sdružuje nádor vycházející ze Sertoliho buněk, další maligní či benigní nádory (nejčastěji polypy gastrointestinálního systému), gynekomastii, pigmentace kůže a sliznic a urychlený vývoj kostí. Příčinou je autozomálně dominantně přenosná mutace genu-supresoru kódujícího serin-protein-kinázu

LKB1 [13]. Ve srovnání s nepostiženými jedinci téhož věku jsou hladiny inhibinu B u této afekce zvýšeny, hladiny AMR normální a hladiny FSH velmi nízké, což svědčí pro autonomní tvorbu inhibinu [23].

Poruchy mužské plodnosti

Inhibin B je u dospělého muže považován za jeden z nejlepších ukazatelů počtu a funkčního stavu funkce Sertoliho buněk [4,6,10,19,25]. Jeho hodnota nad 80 pg/ml je považována za prognosticky příznivou, pokud jde o úspěšnost testikulární biopsie u mužů s neobstrukční azoospermíí [24], i když je pochopitelně třeba tento parametr posuzovat nikoli izolovaně, nýbrž v kontextu všech dalších parametrů úspěšnosti asistované reprodukce.

U Klinefelterova syndromu jsou hladiny inhibinu B normální až do počátku puberty. S nástupem puberty však dochází k rychlému poklesu inhibinu B (spolu s poklesem hladin AMH), vyvolanému úbytkem počtu funkčních Sertoliho buněk [17,21].

Hodnota inhibinu B stoupá po úspěšné operaci varikokély [31] a po léčbě rekombinantním FSH u nemocných hypogonadotropním hypogonadizmem [46].

Bez odpovědi zatím zůstávají četné otázky, např. zda by stanovování inhibinu B mohlo být přínosné pro posouzení stupně potlačení mužské reprodukční funkce v průběhu podávání mužské hormonální antikoncepce [34] či za různých patologických situací, jako je tyreoidální dysfunkce [26], renální insuficience [47], obezita [30], onkologická léčba [39], léčba antiepileptiky [5] a řada dalších.

Závěr

Znalost hladiny inhibinu B je užitečný nástroj, využitelný zejména v pediatrické endokrinologii, při vyšetřování mužské neplodnosti a v endokrinologické onkologii.

K tomu, aby se i v České republice stalo stanovování inhibinu B součástí endokrinologům dostupného rutinního

vyšetřovacího spektra, je potřebné, aby česká kompetentní laboratorní centra pocítila zájem o toto vyšetření ze strany klinických endokrinologů s výše uvedeným odborným zaměřením.

Literatura

1. Adan L, Couto-Silva AC, Trivin C et al. Congenital gonadotropin deficiency in boys: management during childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 149–155.
2. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM et al. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 675–661.
3. Arrigo T, Pirazzoli P, De Sanctis L et al. McCune-Albright syndrome in a boy may present with a monolateral macroorchidism as an early and isolated clinical manifestation. *Horm Res* 2006; 65: 114–119.
4. Babčová K, Ulčová-Gallová Z, Červenková Z et al. Inhibin B and intraacrosomal proteins in men from the couples with fertility disorders. *Čes Gynekol* 2006; 71: 111–117.
5. Bauer J, Blumenthal S, Reuber M et al. Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 243–246.
6. Bohring C, Schroeder-Printzen I, Weidner W et al. Serum levels of inhibin B and follicle-stimulating hormone may predict successful sperm retrieval in men with azoospermia who are undergoing testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2002; 78: 1195–1198.
7. Bouvattier C, Carel JC, Lecomte C et al. Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 29–32.
8. Cortes D, Thorup J, Hogdall E et al. The relation of germ cells per tubule in testes, serum inhibin B and FSH in cryptorchid boys. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 163–169.
9. Coutant R, Lumbroso S, Rey R et al. Macroorchidism due to autonomous hyperfunction of Sertoli cells and G(s)alpha gene mutation: an unusual expression of McCune-Albright syndrome in a prepubertal boy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1778–1781.
10. Červenková Z, Ulčová-Gallová Z, Babčová K et al. Present knowledge on inhibins B and A. *Čes gynekol* 2006; 71: 79–82.
11. Gray PC, Greenwald J, Blount AL et al. Identification of a binding site on the type II activin receptor for activin and inhibin. *J Biol Chem* 2000; 275: 3206–3212.

12. Groome NP, Tsigou A, Cranfield M et al. Enzyme immunoassays for inhibins, activins and follistatins. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180: 73–77.
13. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391: 184–187.
14. Hurwitz JM, Santoro N. Inhibins, activins, and follistatin in the aging female and male. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 209–217.
15. Chada M, Průša R, Bronský J et al. Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty. *Physiol Res* 2003; 52: 45–51.
16. Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE et al. Serum inhibin B, FSH, LH and testosterone levels before and after human chronic gonadotropin stimulation in prepubertal boys with cryptorchidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 95–101.
17. Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE. Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 888–891.
18. Iczkowski KA, Bostwick DG, Roche PC et al. Inhibin A is a sensitive and specific marker for testicular sex cord-stromal tumors. *Mod Pathol* 1998; 11: 774–779.
19. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W et al. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1321–1325.
20. Kubini K, Zachmann M, Albers N et al. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 134–138.
21. Lahlou N, Fennoy I, Carel JC et al. Inhibin B and anti-Müllerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1864–1868.
22. Lahlou N, Roger M. Inhibin B in pubertal development and pubertal disorders. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 165–176.
23. Lefevre H, Bouvattier C, Lahlou N et al. Prepubertal gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome: incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 221–227.
24. Lockwood G. The diagnostic value of inhibin in infertility evaluation. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 195–208.
25. Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 561–571.
26. Meikle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid* 2004; 14 (Suppl 1): S17–S25.
27. McCullagh DR. Dual endocrine activity of the testes. *Science* 1932; 76: 19–20.
28. Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK et al. Measurement of Mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3598–3602.
29. O'Connor AE, de Kretser DM. Inhibins in normal male physiology. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 177–185.
30. Pauli EM, Legro RS, Demers LM et al. Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. *Fertil Steril* 2008; Epub Feb 19.
31. Pierik FH, Abdesselam SA, Vreeburg JT et al. Increased serum inhibin B levels after varicocele treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 775–780.
32. Pigny P, Dewailly D, Racadot A et al. Famille des inhibines et des activines: de l'action endocrine à l'action paracrine. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57: 385–394.
33. Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA et al. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 152–160.
34. Poršová-Dutoit I. Male hormonal contraception. *Vnitř Lék* 2006; 52: 1077–1084.
35. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Graem N et al. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3836–3844.
36. Rey R. How to evaluate gonadal function in the cryptorchid boy. Lessons from new testicular markers. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 357–364.
37. Rey R, Mebarki F, Forest MG et al. Anti-müllerian hormone in children with androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 960–964.
38. Risbridger GP, Schmitt JF, Robertson DM. Activins and inhibins in endocrine and other tumors. *Endocr Rev* 2001; 22: 836–858.
39. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS et al. Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2446–2452.
40. Schneyer A. Inhibins: a historical perspective. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 161–164.
41. Shenker A, Laue L, Kosugi S et al. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993; 365: 652–654.
42. Soriano-Guillen L, Mitchell V, Carel JC et al. Activating mutations in the LH receptor gene: a human model of non FSH-dependent inhibin production and germ cell maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3041–3047.
43. Vale W, Rivier C, Hsueh A et al. Chemical and biological characterization of the inhibins family of protein hormones. *Recent Prog Horm Res* 1988; 44: 1–34.
44. Ying SY. Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 1988; 9: 267–293.
45. Young J, Couzinet B, Chanson P et al. Effects of human recombinant luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in patients with acquired hypogonadotropic hypogonadism: study of Sertoli and Leydig cell secretions and interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3239–3244.
46. Young J, Chanson P, Salenave S et al. Testicular anti-müllerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 724–728.
47. Žofková I, Bubeníček P, Sotorník I. Hypogonadism, a serious complication of chronic renal insufficiency. *Vnitř Lék* 2007; 53: 709–714.

doc. MUDr. Irena Poršová-Dutoit, CSc.
e-mail: endokrinologie@email.cz

Doručeno do redakce: 2. 5. 2008
Přijato po recenzi: 7. 7. 2008