

Mężczyźni kobiet menopauzalnych

Część I. Ocena demograficzna i stan endokryny

Menopausal women – what are their partners like?

Part I. Demographic evaluation and endocrinological status of men

Grzegorz Jakiel¹, Anna B. Pilewska-Kozak¹, Mirosław Melaniuk², Ewa Tobor³

¹Katedra i Klinika Rozrodczości i Andrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Grzegorz Jakiel

²Oddział Chirurgii Naczyniowej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie;

ordynator Oddziału: lek. Mirosław Melaniuk

³Zakład Propedeutyki Położnictwa, Wydział Opieki Zdrowotnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach;

kierownik Zakładu: dr med. Irena Caus-Wozniak

Przeгляд Menopauzalny 2008; 6: 323–331

Streszczenie

W niniejszej pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa w zakresie oceny funkcjonowania biologicznego, psychologicznego i społecznego partnera kobiety menopauzalnej. Praca zawiera ustalenia dotyczące oceny demograficznej i endokrynologicznej. Podstawowe dane demograficzne wskazują, że mężczyzna kobiety menopauzalnej jest zwykle w wieku 52–60 lat, zazwyczaj jest to jego pierwszy formalny związek, który trwa ok. 25–30 lat, jego dzieci przekroczyły 20.–25. rok życia, jego oczekiwana długość życia wynosi w analizowanym momencie ok. 20 lat i jest o ok. 10 lat krótsza niż partnerki, ale jest to perspektywa na tyle długa, że nie budzi wyraźnych implikacji w życiu codziennym. W tym okresie następuje obniżenie sprawności endokrynej gonady i stopniowe zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy, przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia globuliny wiążącej, co zmniejsza pulę biologicznie aktywnych androgenów. Podobnie maleje stężenie DHEA i jego siarczanu. Pomiędzy 40. a 70. rokiem życia stężenie testosteronu zmniejsza się o 1% rocznie. Do typowych dolegliwości wynikających ze zmniejszenia stężenia androgenów należą: senność, pogorszenie pamięci, utrata owłosienia tonowego, smutek i zrzędlivość, zmniejszenie wytrzymałości fizycznej, utrata zarostu, kłopoty w pracy. W 2005 r. jednocześnie opublikowane zostały światowe rekomendacje *Rozpoznanie, leczenie i monitorowanie leczenia późnego hipogonadyzmu męskiego*. Późny hipogonadyzm męski jest definiowany jako obecność objawów klinicznych i zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy poniżej 346 ng/dl. Tak określony zespół różni się zasadniczo od menopauzy w biologii kobiety. Podstawowa różnica polega na tym, że menopauza to fizjologiczna cecha biologii kobiety, męski późny hipogonadyzm jest natomiast chorobą polegającą na wyczerpaniu funkcji androgennej jądra i zachodzi jedynie u części populacji. Częstość występowania męskiego późnego hipogonadyzmu (ang. *late-onset hypogonadism* – LOH) wynosi 21% w grupie osób w wieku 55–59 lat, 26% w grupie 60–69 lat, 31% w grupie 70–86 lat. Zatem mężczyzna kobiety menopauzalnej może, ale nie musi, być dotknięty późnym hipogonadyzmem.

Słowa kluczowe: kobieta, starzejący się mężczyzna, menopauza, uwarunkowania demograficzne, stan endokryny, późny hipogonadyzm męski

Summary

A review of biological, psychological and social status of menopausal women's partners was done. We gathered data concerning demographic and endocrine status. Basic demographic data suggest that a menopausal woman's partner is usually 52-60 years old, it is his first formal relationship, which has lasted 25-30 years, his children are older than 25. His life expectancy is about 20 years and is about 10 years shorter than his female partner. Nevertheless such a perspective does not influence daily life. In this period deterioration of endocrine function and gradual decrease of testosterone level in the blood with parallel increase of testosterone binding protein is observed. The result of this process is a diminished amount of biologically active androgens. Similarly, the level of DHEA and its sulphate becomes lower. The rate of the testosterone decrease process between 40 and 70 years of age is estimated as 1% per year. Typical signs and

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Grzegorz Jakiel**, Katedra i Klinika Rozrodczości i Andrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Probostwo 4, 20-089 Lublin

symptoms of lack of androgens include memory deterioration, loss of pubic hair, sadness, grumbling, loss of endurance, loss of facial hair, and job-related problems. In 2005 "Recommendations concerning diagnosis and treatment of late-onset male hypogonadism" were published.

Late-onset hypogonadism is defined as a decrease of testosterone level below 346 ng/dl accompanied by clinical symptoms. This syndrome differs from female menopause. The basic difference is that female menopause is a normal period of a woman's life while late hypogonadism is a disease caused by the insufficiency of testis function. Only a part of the population is affected by late-onset hypogonadism (LOH): 21% of men aged 55-59, 26% of those aged 60-69 and 31% of those aged 70-86. Thus the menopausal woman's partner may be, but is not necessarily, affected by late hypogonadism.

Key words: women, aging male, menopause, demographic status, endocrine status, late-onset hypogonadism

Kobieta w okresie przekwitania od wielu lat jest obiektem intensywnych badań sprofilowanych biologicznie, medycznie, farmakologicznie (z dużą komponentą farmakoeconomiczną) oraz społecznie. Badania te są przedmiotem licznych kontrowersji, zwłaszcza na płaszczyźnie działań terapeutycznych, a szczególnie stosowania prewencyjnej i leczniczej terapii hormonalnej.

Wydaje się, że taki stan rzeczy jest spowodowany kilkoma czynnikami – pierwszy to dobrze zdefiniowany okres w życiu kobiety, nazywany wiekiem okotomenopauzalnym, obejmujący kilka lat przed ostatnią miesiączką, ale przede wszystkim 5–10 lat po niej, kiedy dolegliwości związane ze zmniejszeniem stężenia estrogenów są największe. Ostatnie fizjologiczne krwawienie miesięczkowe wypada zwykle pomiędzy 50. a 52. rokiem życia [1]. Biologiczne i społeczne znaczenie tego faktu jest zasadnicze – kończy okres prokreacyjny w życiu kobiety, oczywiście, w dobie rozwiniętych technik wspomaganego rozrodu nic w tym zakresie nie jest bezwzględne, ale...

Drugi czynnik to somatyczne i psychiczne dolegliwości związane z obniżeniem stężenia estrogenów w surowicy. Podstawowe z nich, czyli objawy naczynioruchowe, występują z częstotliwością i intensywnością utrudniającą normalną aktywność życiową.

Trzeci to początek estrogenozależnego starzenia się i zmian dotyczących skóry, kości, dystrybucji tkanki tłuszczowej, jakości życia seksualnego itd.

Czwarty czynnik motywujący zainteresowanie to prosty sposób zahamowania tych procesów, za jaki uważane jest podawanie estrogenów. Problemem jest raczej cena, jaką za takie leczenie nie tylko kobieta, ale i cała populacja musi zapłacić.

Liczne i bogate piśmiennictwo dotyczące powyższych zagadnień zwalnia autorów niniejszego opracowania z drążenia wymienionych problemów.

Przedmiotem niniejszej analizy jest zagadnienie, kto towarzyszy kobiecie w tym szczególnym dla niej czasie i jakie niesie to ze sobą konsekwencje? Czy może ona liczyć na wystarczające wsparcie? Czy też do biologicznych i psychicznych trudności towarzyszących przekwitaniu musi dołączyć kolejną trudność – opiekę nad wymagającym jej partnerem?

Zatem jaki jest mężczyzna kobiety menopauzalnej? A nawet, czy zgodnie z wszechogarniającą – także publi-

kacje naukowe – poprawnością można przyjąć, że wolno mówić mężczyzna, czy bardziej właściwe byłoby partner (partnerka)?

Demografia

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień zawierających dane odnośnie do liczby stałych związków lesbijskich kobiet w okresie okotomenopauzalnym. Sytuacja prawna i niska akceptacja społeczna nie sprzyjają ich ujawnianiu. Niewątpliwie istnieją związki nieformalne, trudno jednak je zidentyfikować i przeprowadzić analizę demograficzną.

Pewnych informacji dostarcza analiza występowania homoseksualnych, sformalizowanych związków partnerskich w wybranych krajach Europy, w których są one zalegalizowane.

W Holandii wg orientacyjnych statystyk podanych przez *Centraal Bureau voor de Statistiek (Statistics Netherlands)*, przez pierwsze 6 mies. obowiązywania prawa, małżeństwa homoseksualne stanowiły 3,6% wszystkich małżeństw zawartych wtedy w tym kraju; w pierwszym miesiącu wskaźnik ten wyniósł ok. 6%, a w następnych ok. 3%. W podanym okresie ślub wzięło 2100 mężczyzn i 1700 kobiet. Do czerwca 2004 r. ślub wzięło ponad 6000 par jedнопłciowych. W marcu 2006 r. *Statistics Netherlands* opublikowała przybliżone statystyki ślubów homoseksualnych w poszczególnych latach – w 2001 r. zawarto 2500 takich małżeństw, w 2002 r. – 1800, w 2004 r. – 1200, a w 2005 r. – 1100 [2, 3].

Według *Belgisch Staatsblad/Le Moniteur Belge* ok. 300 jedнопłciowych par wzięło ślub pomiędzy czerwcem 2003 r. i kwietniem 2004 r. (245 w 2003 r. i 55 w 2004 r.). Było to 1,2% ogólnej liczby małżeństw zawartych w Belgii we wspomnianym okresie. Dwie trzecie zaślubionych par było parami męskimi. Rząd belgijski 22 lipca 2005 r. ogłosił, że od momentu zalegalizowania małżeństw jedнопłciowych w kraju ślub wzięły 2442 jedнопłciowe pary [4].

W Hiszpanii 4 września 2005 r. konserwatywna gazeta *La Razón* opublikowała dane z 273 urzędów stanu cywilnego (na 430 istniejących w Hiszpanii), wg których na ponad 35 000 małżeństw zawartych od momentu wejścia w życie ustawy zaledwie 24 były małżeństwami

homoseksualnymi. To samo źródło podaje, że działacze na rzecz praw osób homoseksualnych szacowali, iż z ustawy skorzysta 5–10% populacji. Z kolei 27 grudnia 2005 r. minister sprawiedliwości poinformował, że do 5 grudnia w 200 skomputeryzowanych urzędach stanu cywilnego (na 437 w całym kraju) zawarto 327 małżeństw jedno płciowych, w tym 90 w Madrycie. W pozostałych rejonach kraju w statystykach nie rozróżniano małżeństw homoseksualnych od heteroseksualnych. W obejmujących połowę kraju skomputeryzowanych urzędach stanu cywilnego zawarto ok. 800 małżeństw homoseksualnych, a w pozostałych szacunkowo co najmniej 200. Według FELGT, hiszpańskiej organizacji LGBT, w pierwszym roku obowiązywania ustawy ok. 4500 par jedno płciowych wzięło ślub, 50 rozpoczęło proces adopcyjny dziecka oraz przeprowadzono 3 rozwody.

Hiszpańskie Ministerstwo Sprawiedliwości ogłosiło 27 czerwca 2007 r., że w ciągu minionych 2 lat zawarto 3340 małżeństw osób tej samej płci. Ministerstwo jednocześnie przyznało, że ta liczba może być 1/3 rzeczywistej liczby, ponieważ wzięto pod uwagę dane tylko z 356 skomputeryzowanych urzędów i nie uwzględniono danych z ponad 7000 sądów ds. małżeńskich i danych. Ministerstwo dodało, że 2375 małżeństw zawarto pomiędzy mężczyznami, a 965 pomiędzy kobietami [5–8].

Z przedstawionych powyżej danych statystycznych wynika, że liczba stałych związków homoseksualnych stanowi nadal bardzo wyraźną mniejszość, także w stosunku do szacowanego odsetka osób o tej orientacji. Dodatkowo kobiety zdecydowanie rzadziej niż mężczyźni wchodzi w relacje partnerskie/malżeńskie z osobą tej samej płci.

W przyszłości zatem wydawałoby się zasadne zbadanie relacji partnerskich kobiet, które borykając się z problemami menopauzy, mają u boku osobę o podobnych trudnościach biologicznych, psychicznych i społecznych, jednak obecnie ponad wszelką wątpliwość uprawnione jest stwierdzenie, że to mężczyzna towarzyszy kobiecie w jej przekwitaniu.

Tworząc kategorię kobiet menopauzalnych, należy przejść od definicji klinicznej do społecznej, i – o ile dolna granica przedziału jest dość jasno definiowana – jest to po prostu wiek, w którym nastąpiło ostatnie krwawienie miesięczkowe i zależnie od źródeł wynosi on 50–52 lat [1], o tyle górna musi być przyjęta arbitralnie, ponieważ trudno o precyzyjny wykładnik biologiczny zamykający ten okres. Różnica pomiędzy okresem menopauzalnym a *senium* jest nieostra i obejmuje długi czas o zróżnicowanych problemach, zwłaszcza społecznych, zdrowotnych i rodzinnych [9–12]. Jedyny mniej więcej naturalny moment to ustąpienie objawów menopauzalnych (lub postulowany moment zakończenia terapii estrogenowej czy estrogenowo-progestagenowej). Jeśli przyjmie się taką definicję końca okresu menopauzalnego, to logicznie narzuca się konieczność weryfikacji także początku przedziału. Kluczowym momentem mógłby być moment wystąpienia objawów niedoboru

hormonów, a nie sam fakt ostatniej miesiączki. Wynika z tego, że tytułowa *kobieta menopauzalna* to pani w okresie przejścia menopauzalnego, okresie odczuwania subiektywnych objawów wypadowych lub postulowanej terapii hormonalnej. Jeśli spróbujemy określić ten przedział w latach, to najprawdopodobniej będzie to wiek pomiędzy 48.–49. a 54.–56. rokiem życia.

Uwzględniając ten fakt, trzeba przeprowadzić rozmowanie identyfikujące mężczyznę – partnera kobiety menopauzalnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie, ale można spróbować przybliżyć jego typową charakterystykę.

Polskie statystyki dotyczące małżeństw operują pojęciem grupy wiekowej powyżej 15. roku życia. Tak określona populacja pozostaje w wysokim stopniu w prawie sankcjonowanych związkach małżeńskich – kobiety w 55%, a mężczyźni w 60% (dane za 2006 r.), spis powszechny z 2002 r. pokazuje, że w 97% jest to stan faktyczny [13]. Oczywiście, dane te muszą być rozpatrywane w kontekście analizowanej populacji. Kobiety w obu końcach przedziału wiekowego, na który powołuje się rocznik statystyczny, są zwykle samotne – w okresie po 15. roku życia ze względów oczywistych, średni wiek zawarcia małżeństwa wynosił w 1990 r. dla kobiety 23 lata, w okresie starości dużą przewagę mają kobiety samotne z przyczyn naturalnych (przeciętna życia kobiet jest o 8,7 roku dłuższa niż mężczyzn). Dodatkowym czynnikiem modyfikującym statystykę jest różnica wieku w momencie zawierania małżeństwa, niezależnie od przesuwania się tego momentu w czasie – jest ona względnie stała i wynosi ok. 2,5 roku. W 87% kobieta jest raz zamężna, a tylko 3% kobiet wychodzi za mąż po 50. roku życia.

Z danych Głównego Urzędu Statystycznego wynika, że nadal utrzymuje się duża różnica między długością życia mężczyzn i kobiet. W 2006 r. mężczyzna żył przeciętnie 70,9, a kobieta 79,6 roku. W odniesieniu do początku lat 90. ubiegłego stulecia trwanie życia wydłużyło się o prawie 5 lat oraz o ok. 4,5 roku dla kobiet. Ponadto dla Polski charakterystyczne jest nadal zjawisko wysokiej różnicy w przewidywanej długości życia obu płci i względnej nadumieralności mężczyzn (różnica ta wynosi 8,7 roku), obserwowane we wszystkich grupach wiekowych i zwiększające się wraz z wiekiem [14].

Rezultatem przemian demograficznych w Polsce jest wzrost współczynnika feminizacji. W ogólnej liczbie 38 mln 115 tys. ludności oszacowanej na koniec 2007 r., kobiety stanowiły ponad połowę (52%) ogółu ludności, na 100 mężczyzn przypadało ich 107 (wśród mieszkańców miast 111, a na obszarach wiejskich 101). Jakkolwiek obserwuje się liczebną przewagę mężczyzn wśród ludności w wieku do 44. roku życia – gdzie na 100 mężczyzn przypada 97 kobiet, wśród ludności w wieku powyżej 44 lat współczynnik feminizacji wynosi 124 i rośnie z wiekiem, przy czym w najstarszych grupach wiekowych (65 i więcej lat) na 100 mężczyzn przypadają średnio 164 kobiety.

Nadumieralność mężczyzn oznacza, że jedynie 85,07% z nich przeżywa do 55. roku życia. Powoduje to, że ok. 44. roku życia wyrównuje się proporcja kobiet i mężczyzn i w wieku 55 lat kobiety mają dużą przewagę ilościową w populacji.

W latach 2004–2006 obserwowano gwałtowny wzrost liczby rozwodów. W 2006 r. na 1000 istniejących małżeństw 8 zostało rozwiązanych na drodze sądowej, podczas gdy na początku lat 90. niespełna 5. Obecnie obserwuje się wyraźnie wyższą intensywność rozwodów w miastach, gdzie jest 3 razy większa w stosunku do wsi. W ponad 2/3 przypadków o rozwód wnosiła kobieta. Rozwiedzeni małżonkowie przeżywają ze sobą średnio 13 lat, a ich wiek w momencie rozvodu to ok. 45 lat dla mężczyzn i 35 lat dla kobiet.

Wstępne dane za rok 2007 wskazują na spadek liczby rozwodów i separacji. Natomiast odsetek wdów jest nadal wyższy (ponad 15%) od odsetka wdowców (blisko 3%), co jest konsekwencją dłuższego czasu trwania życia kobiet niż mężczyzn.

Zgodnie z opracowaniami GUS [14], kobiety w wieku 40–44 lat zawarły w 2006 r. ogółem 3222 związki małżeńskie, w tym 9 kobiet z mężczyzną w wieku 20–24 lat, 73 z mężczyzną w wieku 25–29 lat, 252 z mężczyzną w wieku 30–34 lat, 465 z mężczyzną w wieku 35–39 lat, 1624 z mężczyzną w wieku 40–49 lat i 799 z mężczyzną w wieku 50 lat i więcej. Oznacza to, że ok. 65% kobiet w tej grupie poślubiło mężczyzn starszych od siebie lub rówieśników.

Kobiety w wieku 45–49 lat zawarły w tym samym roku ogółem 3203 małżeństwa, w tym 4 kobiety z mężczyzną w wieku 20–24 lat, 15 z mężczyzną w wieku 25–29 lat, 53 z mężczyzną w wieku 30–34 lat, 173 z mężczyzną w wieku 35–39 lat, 1272 z mężczyzną w wieku 40–49 lat i 1686 z mężczyzną w wieku 50 lat i więcej. Kobiety w wieku 50 lat i więcej zawarły ogółem 6781 małżeństw, w tym 1 kobieta z mężczyzną w wieku 20–24 lat, 7 z mężczyzną w wieku 25–29 lat, 21 z mężczyzną w wieku 30–34 lat, 64 z mężczyzną w wieku 35–39 lat, 666 z mężczyzną w wieku 40–49 lat i 6022 z mężczyzną w wieku 50 lat i więcej. Zatem kobieta menopauzalna, jeśli zawierała związek małżeński, to jedynie w ok. 15% przypadków z mężczyzną młodszym od siebie.

Analogicznie analizowano dane GUS dotyczące związków małżeńskich zawieranych przez mężczyzn w podobnym okresie życia. Mężczyźni w wieku 40–49 lat zawarli w 2006 r. ogółem 9310 małżeństw, w tym 30 mężczyzn z kobietą w wieku poniżej 19 lat, 421 z kobietą w wieku 20–24 lat, 1337 z kobietą w wieku 25–29 lat, 2050 z kobietą w wieku 30–34 lat, 1910 z kobietą w wieku 35–39 lat. Z kolei mężczyźni w wieku 50 lat i więcej zawarli ogółem 9709 małżeństw, w tym 11 z kobietą w wieku poniżej 19 lat, 73 z kobietą w wieku 20–24 lat, 226 z kobietą w wieku 25–29 lat, 395 z kobietą w wieku 30–34 lat, 497 z kobietą w wieku 35–39 lat,

co oznacza, że mężczyźni w obu omawianych grupach w znaczącym odsetku zawierają małżeństwa z kobietami młodszymi od siebie.

Wśród małżeństw zawieranych przez kobiety powyżej 40. roku życia i przez mężczyzn powyżej 45. roku życia dominowały związki zawierane po raz kolejny przez osoby rozwiedzione lub owdowiałe.

Przytoczone powyżej dane wskazują, że możliwości znalezienia nowego partnera są dla kobiet menopauzalnych dosyć ograniczone, a prawdopodobieństwo, że będzie to mężczyzna młodszy nadal niewielkie. Pamiętajć należy jednak także o drugiej stronie medalu – dane GUS wskazują, że kobiety starsze niż 45 lat urodziły w 2006 r. 305 zdrowych noworodków.

Przedstawiona analiza socjodemograficzna wskazuje, że jeśli kobiety w okresie przejścia menopauzalnego zmieniają lub pozyskują nowego życiowego partnera, zdecydowanie częściej wchodzi w relacje małżeńskie z mężczyznami w wieku po 45. roku życia niż z młodszymi.

Podsumowując powyższe rozumowanie, można powiedzieć, że podmiot naszych rozważań – mężczyzna kobiety menopauzalnej – charakteryzuje się następującymi cechami:

- jest zwykle w wieku 52–60 lat,
- zazwyczaj jest to jego pierwszy formalny związek, który trwa ok. 25–30 lat, a jego dzieci przekroczyły 20.–25. rok życia,
- oczekiwana długość jego życia wynosi w analizowanym momencie ok. 20 lat i jest o ok. 10 lat krótsza niż partnerki, ale jest to perspektywa na tyle długa, że nie budzi wyraźnych implikacji w życiu codziennym.

Niewiele można powiedzieć o mniejszości, czyli partnerach w związkach nieformalnych. Zmiany w obyczajowości pozwalają się spodziewać również mężczyzn wyraźnie młodszych, ale wydaje się, że skala tego zjawiska jest nadal niewielka.

Rozmawiamy zatem o mężczyźnie, który nie lubi słyszeć określenia *starszy*, ale zgodnie z prawdą akceptuje określenie *starzejący się mężczyzna*. Należałoby więc zastanowić się, na jakie problemy natury biologicznej, psychologicznej i społecznej może natknąć się kobieta w takiej relacji i jakie mogą one nieść konsekwencje dla obojga.

W gerontopsychologii przyjmuje się za początek starzenia się wiek 45 lat i powyżej. Alex Comfort stwierdza, że *starzenie się charakteryzuje niemożność utrzymania homeostazy w warunkach fizjologicznego stresu; niedomoga ta związana jest ze zmniejszeniem się żywotności oraz wzrostem wrażliwości osobniczej* [15].

Jednym z elementów starzenia są zmiany zależne lub związane z ograniczeniem funkcji dokrewnej gonad i nadnerczy. Polegają one na tym, że następuje stopniowe zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia globuliny wiążącej, co zmniejsza pulę androgenów aktywnych biologicznie. Po-

dobnie maleje stężenie DHEA i jego siarczanu. Pomiędzy 40. a 70. rokiem życia stężenie testosteronu zmniejsza się o 1% rocznie [16, 17]. Wynika to z dwóch równoległe przebiegających procesów – zmniejsza się liczba komórek Leydiga w jądrze, a jednocześnie maleje produkcja testosteronu w każdej z nich [18]. Dzieje się tak mimo zwiększenia stymulacji przysadkowej i zwiększenia stężenia LH [19, 20].

Jednocześnie liczne doniesienia wskazały na wiele typowych dolegliwości, dotyczących mężczyzn w wieku średnim (zwykle 50-letnich i starszych). W publikacji Wu i wsp. [21] przedstawiają się one następująco:

- obniżenie libido – 91%,
- spadek energii – 89%,
- zaburzenia erekcji – 79%,
- senność poobiednia – 77%,
- pogorszenie pamięci – 77%,
- utrata owłosienia łonowego – 70%,
- smutek i zrzędlivość – 68%,
- zmniejszenie wytrzymałości – 66%,
- utrata zarostu – 55%,
- kłopoty w pracy – 51%.

Ustalono, że ich podłożem może być właśnie obniżenie puli aktywnych androgenów, a procentowe dane określają, jaki odsetek mężczyzn z małym stężeniem androgenów uskarża się na ten objaw. Wiek wystąpienia objawów był zbliżony do menopauzy u kobiet, dlatego też wprowadzono pojęcie andropauzy, sugerujące podobieństwo sytuacji obu płci.

Termin ten od początku budził kontrowersje ze względu na zbyt proste nawiązanie do menopauzy. Z jednej strony wskazywał na niezmiernie istotny problem – otóż biologia starzenia mężczyzny także jest uzależniona od hormonów gonadalnych. Kobieta przechodzi menopauzę, więc i w życiu mężczyzny można wyznaczyć cezurę, kiedy stężenie hormonów zmniejsza się, wywołując szereg konsekwencji mentalnych i somatycznych. Teza ta jest niezwykle poprawna politycznie i efektowna, ale nie do końca prawdziwa, o czym było wiadomo niemal od pierwszego dnia po wprowadzeniu tego terminu do obiegu naukowego i publicystycznego. Już w dawnych badaniach Tenover [22] jasno było widać, że owszem – następuje zmniejszenie stężenia testosteronu, ale jest to spadek liniowy, ciągły, bez wyraźnego prog. Mało tego, różnice osobnicze zarówno poziomu wyjściowego, jak krzywej spadku są ogromne i brak wyraźnego punktu odciążenia przydatnego w ocenie klinicznej.

Niemniej dla popularyzacji problemu, jakim niewątpliwie jest starzenie się mężczyzny, skrót myślowy nazwany *andropauzą* zasłużył się ogromnie i trochę szkoda, że w imię czystości i poprawności naukowej trzeba było z niego zrezygnować.

Termin *andropauza* zastąpiono nazwą PADAM (ang. *partial androgen deficiency in the aging male*), w której kluczową częścią wydawało się pierwsze słowo – *partial* czyli *częściowa* niewydolność androgenowa starzejącego się mężczyzny. Termin ten dość wiernie oddaje charakter

zjawiska. Zespół PADAM był diagnozowany głównie klinicznie, za pomocą kwestionariuszy oceniających szereg objawów zależnych od małego stężenia androgenów.

Najbardziej znany kwestionariusz stworzony przez Morleya [23] zawiera 10 pytań skierowanych do badanego mężczyzny:

- 1) Czy odczuwasz obniżenie libido?
- 2) Czy nie straciłeś energii?
- 3) Czy zmniejszyła się twoja siła i wytrzymałość?
- 4) Czy nie zmniejszył się twój wzrost?
- 5) Czy nie utraciłeś radości życia?
- 6) Czy nie masz napadów pesymizmu?
- 7) Czy nie masz zaburzeń erekcji?
- 8) Czy nie pogorszyła się twoja zdolność uprawiania sportu?
- 9) Czy drzemiesz po obiedzie?
- 10) Czy nie pogorszyła się twoja zdolność do pracy?

Za pozytywny test uznano taki, w którym udzielono odpowiedzi *tak* na pytanie 1. lub 7. lub na każde inne trzy pytania. Oznacza to, że do rozpoznania zespołu PADAM (niewydolności androgennej) wystarczyły zaburzenia seksualne u mężczyzny.

Konsekwencją rozpoznania była propozycja leczenia androgenami. Wystąpiło wówczas dość powszechne dążenie do lepszego określenia zespołu chorobowego i sformułowania definicji na podstawie mniej intuicyjnych kryteriów. Jakkolwiek nikt nie napisał tego *expressis verbis*, to pewną rolę odegrały trudności wynikłe z leczeniem zespołu klimakterycznego u kobiet po publikacji wielkich badań epidemiologicznych początku XXI w. Na posiedzeniach paneli poświęconych leczeniu substytucyjnemu PADAM prezentowano trendy w podawaniu kobietom preparatów estrogenowych, traktując to jako przestrożę i ostrzeżenie przed nadmiernym zaangażowaniem terapeutycznym.

Efektom tej atmosfery, a także coraz głębszej analizy problemu, była cicha i nigdzie nieogłoszona kolejna zmiana terminologii – od kilku lat najczęściej używanym terminem na określenie ciągle tego samego zjawiska jest *late-onset hypogonadism* – najbardziej trafnym tłumaczeniem na polski wydaje się nazwa *późny hipogonadyzm*. Zakłada ona dopisanie zaburzeń gonadalnych towarzyszących starzeniu się do całego zagadnienia hipogonadyzmu, wyróżniając je jedynie momentem manifestacji klinicznej. Wymaga to precyzyjniejszych definicji i rozbudowy całego aparatu pojęciowego. Warto przy tej okazji zwrócić uwagę, że środowisko andrologiczne nie poszło w tym momencie drogą wytyczoną przez medycynę menopauzalną, gdzie mówi się o zespole objawów, natomiast autorzy nie spotkali nigdzie określenia hipogonadyzm jako synonimu kobiecego klimakterium.

W 2005 r. jednocześnie w trzech czasopismach o zasięgu światowym [24–26] opublikowano rekomendacje *Rozpoznanie, leczenie i monitorowanie leczenia późnego hipogonadyzmu męskiego*. Autorami prowadzącymi byli E. Nieschlag i R. Swerdloff. Rekomendacje przyjęły jako

swój dokument trzy towarzystwa naukowe: *International Society of Andrology (ISA)*, *The International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)* i *European Association of Urology (EAU)*.

Definicja obowiązująca obecnie brzmi:

Późny hipogonadyzm męski to zespół kliniczny i biochemiczny, związany z zaawansowanym wiekiem, charakteryzujący się typowymi objawami oraz obniżonym poziomem testosteronu w surowicy. Może być powodem istotnego obniżenia jakości życia i wpływać niekorzystnie na funkcjonowanie licznych narządów.

Zatem definicja wyraźnie określa konieczność oznaczeń laboratoryjnych, a nie tylko samego obrazu klinicznego dla istoty zespołu.

Za charakterystyczny zespół kliniczny uznano obecność następujących objawów:

- obniżenie libido oraz jakości i częstości erekcji, szczególnie nocnych,
- zmiany nastroju z towarzyszącym spadkiem aktywności intelektualnej, funkcji poznawczych, orientacji przestrzennej, poczucie zmęczenia, depresja i drażliwość,
- zaburzenia snu,
- zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała ze spadkiem masy i siły mięśniowej,
- wzrost tłuszczu trzewnego,
- zmniejszenie owłosienia i zaburzeń skórnych,
- zmniejszenie gęstości kości powodującego osteopenię, osteoporozę i zwiększenie ryzyka złamań kości.

Rekomendowane badania laboratoryjne to oznaczenie całkowitego testosteronu i SHBG. Akceptowane normy całkowitego testosteronu to 12 nmol/l (346 ng/dl), a wolnego testosteronu 250 pg/l (72 pg/ml). Jeżeli otrzymane wyniki są poniżej dolnego limitu normy, należy badanie powtórzyć, poszerzając je o oznaczenie stężenia LH i prolaktyny w surowicy.

Tak określony zespół różni się już zasadniczo od menopauzy w biologii kobiety. Podstawowe różnice polegają na tym, że menopauza jest przykrą, ale fizjologiczną cechą biologii kobiety (oczywiście, jej objawy mogą być różnie nasilone i jest to osobniczo bardzo zmienne, ale zmienna jest jedynie reakcja na stan hormonalny, a nie fakt wygaśnięcia produkcji estrogenów w jajnikach), męski *late-onset hypogonadism (LOH)* jest chorobą polegającą na wyczerpaniu funkcji androgennej jądra i zachodzi u niewielkiej części populacji. Nieco upraszczając, można ten stan porównać z cukrzycą typu 2. W badaniach III fazy MMAS (*Massachusetts Male Aging Study*) [27] częstość występowania LOH wynosiła:

- 21% w grupie 55–59 lat,
- 26% w grupie 60–69 lat,
- 31% w grupie 70–86 lat.

Zatem tytułowy mężczyzna kobiety menopauzalnej może, ale nie musi, być dotknięty późnym hipogonadyzmem.

Obok możliwych zmian dotyczących funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-jądro należy wspomnieć o innych oddziaływaniach endokrynych warunkujących aktywność anaboliczną organizmu. Są to oś podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy i oddziaływanie hormonu wzrostu.

Kora nadnerczy jest miejscem produkcji słabych androgenów – dehydroepiandrosteronu (DHEA) i jego siarczanu (DHEAS). Są one substratami do produkcji testosteronu, ale mają też zdolność wiązania się z receptorem androgenowym. Niska specyficzność powoduje niską efektywność biologiczną ich działania. Aktywność biologiczna DHEA i DHEAS jest szacowana na odpowiednio 1/100 i 1/1000 aktywności cząsteczki testosteronu. Stymulator ich produkcji w korze nadnerczy to ACTH, ale czynnikiem hamującym oś podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy jest w głównej mierze kortyzol. Zatem nie mamy w tym przypadku do czynienia z typowym sprzężeniem zwrotnym. Wraz z wiekiem obok omawianego poniżej zmniejszenia stężenia DHEAS w surowicy obserwowane jest zwiększenie stężenia kortyzolu [28, 29].

Siarczan DHEA jest także syntetyzowany miejscowo w tkance mózgowej, gdzie promuje wzrost i regenerację włókien nerwowych [30], stwierdzono odwrotną korelację jego stężenia z częstością występowania zespołów organicznych OUN [31], nie potwierdzono natomiast jednoznacznie związku pomiędzy stężeniem DHEAS a funkcją poznawczą mózgu [32].

Stężenie DHEA i jego siarczanu maleje wraz z wiekiem [33]. Herbert podaje, że w 5. dekadzie życia osiąga wartość o ponad 30% niższą niż w wieku 30 lat [34], a w wieku 80 lat jedynie 10–20% wartości maksymalnej [35]. Spadek ten jest wiązany przede wszystkim z obniżeniem dobrego samopoczucia i subiektywnie określanej jakości życia [36]. Mechanizmy prowadzące do zmniejszenia stężenia nie są do końca jasne. Wskazywany jest możliwy wpływ zwiększonego stężenia kortyzolu [37], ale także stres oksydacyjny i pobudzenie układu immunologicznego [38].

Aktywność DHEA i DHEAS wpływa na stężenie zarówno testosteronu, jak IGF-1, i wg Villareal i wsp. jest to korelacja dodatnia [35]. Można sądzić, że DHEA jest czynnikiem integrującym osie anaboliczne w organizmie człowieka.

Dehydroepiandrosteron jest nie tylko substratem do produkcji silnych androgenów, ale także metabolitów o właściwościach estrogenowych, a także przeciwmiażdżycowych [39], dlatego już w 1959 r. zaprezentowano koncepcję ochronnego działania słabych androgenów nadnerczowych na naczynia [40]. Prowadzone przez wiele lat prace epidemiologiczne dotyczące korelacji stężeń DHEA i zapadalności na choroby niedokrwienne nie potwierdziły jednoznacznie jego znaczenia klinicznego. Odwrotną korelację, na różnym poziomie istotności wykazały jednak duże, prospektywne badania, takie jak *Honolulu Heart Study* [41] i *Rancho Bernardo Cohort Stu-*

dy [42]. Podkreśla się, że efekt ochronny dotyczy mężczyzn [42–44], a nie ma znaczenia u kobiet [45].

W badaniach na zwierzętach potwierdzono wyraźny efekt antymiażdżycowy podawania DHEA, ale mechanizm działania wiązano raczej z konwersją do estrogenów, co wykazano, podając jednocześnie inhibitory aromatazy i uzyskując 50-procentową redukcję pierwotnego działania [46]. Jest to prawdopodobne, albowiem nie wykryto dotychczas specyficznego receptora dla DHEA, a działanie za pośrednictwem receptora androgenowego jest, jak powiedziano uprzednio, bardzo ograniczone. Odnosić należy, że pojawiają się badania wskazujące na korzystne antymiażdżycowe właściwości DHEA dotyczące wpływu na fibrynolizę [47], hamowanie agregacji płytek [48] oraz redukcję prozapalnych cytokin zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* [49–52]. Badania Moriyama i wsp. wskazują na wpływ DHEAS na wskaźniki stresu oksydacyjnego. Autorzy demonstrują znamienne, odwrotną korelację pomiędzy stężeniem DHEAS a TBARS w surowicy chorych na chorobę niedokrwinną serca [37]. Możliwym wyjaśnieniem tych prawidłowości mogą być zaburzenia transportu elektronów do cytochromu P450 C17 biorącego udział w syntezie androgenów nadnerczowych [53].

Hormon wzrostu jest wydzielany przez przedni płat przysadki. Jego wydzielanie kontroluje podwzgórze za pośrednictwem GHRH i greliny, które dają efekt stymulujący i somatostatyny działającej przeciwnie [54]. Oś somatotropowa jest – obok osi podwzgórze-przysadka-gonada – najbardziej podatna na zaburzenia związane ze starzeniem się. Obniżenie aktywności hormonu wzrostu nasila lub powoduje szereg zmian charakterystycznych dla okresu starzenia – zmniejszenie suchej masy ciała, ścięczenie skóry [55], a także wzrost tłuszczu trzewnego i wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) [56] zmniejszenie objętości płynów pozakomórkowych oraz zmiany psychospołeczne [54]. Efekt substytucji hormonu wzrostu jest zależny od płci i wskazuje na większe metaboliczne znaczenie tego hormonu u mężczyzn [57]. W świetle analizy Rosén i Bengtsson niedomoga somatotropowa stanowi ważny marker skrócenia okresu przeżycia chorych z niewydolnością serca, niezależny od płci, wieku i stopnia niedomogi. Jako bezpośredni powód zwiększonej śmiertelności w tej grupie wskazali oni przede wszystkim choroby sercowo-naczyniowe, ale także nowotwory złośliwe [58].

Osobne zagadnienie stanowią związane z somatopauzą zaburzenia w gospodarce lipidowej i funkcji śródbłonka naczyń [59]. Znaczenie somatotropiny dla stanu śródbłonka potwierdzają badania Pfeifer i wsp. wykazujące, że u osób z niewydolnością somatotropową podanie hormonu wzrostu powoduje normalizację uprzednio pogrubionej *intima-media* [60]. Do podobnych wniosków doszli Smith i wsp., oceniając ultrasonograficznie możliwości rozszerzania się tętnic obwodowych u osób z prawidłowym i nieprawidłowym stężeniem hormonu wzrostu. Potwierdzili niewydolność śródbłonka naczyniowego

i zwiększoną sztywność dużych tętnic u osób z niewydolnością somatotropową [56]. Inne publikacje wskazują na nasilenie ryzyka miażdżycy naczyń w tych przypadkach [58, 61–63], jakkolwiek mechanizm i nasilenie tych zmian nie jest do końca ustalone [64, 65]. Potwierdzono zwiększenie stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem hormonu wzrostu [56], jak również zmniejszenie miejscowej produkcji NO w śródbłonku naczyń i komórkach mięśni gładkich ściany naczyniowej [60, 66–68].

W tkankach docelowych hormon wzrostu stymuluje syntezę i wydzielanie IGF-1 (insulinopodobnego czynnika wzrostu 1) [69]. Większościowa i mierzalna w surowicy krwi pula IGF-1 pochodzi z wątroby [54, 69]. Ze względu na bardzo dobrą korelację całkowitego IGF-1 z aktywnością hormonu wzrostu jego stężenie może być używane do oceny aktywności hormonu. Jest to szeroko wykorzystywane ze względu na większą łatwość oznaczeń [70].

Stężenie IGF-1 zmienia się wraz z wiekiem, rośnie do momentu osiągnięcia wieku dorosłego, a potem stopniowo maleje [71]. De Boer i wsp. [72] i Veldhuis i wsp. [73] szacują ten spadek na ok. 14% w trakcie każdej dekadzie życia po osiągnięciu dojrzałości płciowej. Trwa dyskusja, czy zmniejszenie stężenia IGF-1 w starości musi być traktowane jako niedobór? Niektórzy autorzy uważają to za użyteczny proces adaptacyjny. W ich opinii mniejsze stężenie IGF-1 lub zablokowanie specyficznego receptora [74–76] usposabia do apoptozy komórek o wysokim potencjale użłośliwienia i w konsekwencji zmniejsza się ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej [54]. Badania epidemiologiczne rzeczywiście wskazują na dodatnią korelację pomiędzy stężeniem IGF-1 a częstością występowania raka prostaty [77, 78].

Omówione powyżej zaburzenia endokrynne są charakterystyczne dla mężczyzn i w przypadku ich wystąpienia prowadzą do rozwoju objawów klinicznych wpływających na ich funkcjonowanie, a w konsekwencji na relacje z partnerką. Będą one przedmiotem kolejnych części niniejszej publikacji.

Piśmiennictwo

1. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med* 1985; 103: 350-6.
2. Gay European-Union News & Reports 2000-2006. www.globalgayz.com/eurounion-news.html.
3. Thornberry M. Netherlands' Gay Marriages Level Off. www.365gay.com (20-03-2006).
4. Belgisch Staatsblad/Le Moniteur Belge. www.staatsblad.be.
5. Spain's new government to legalize gay marriage. Reuters. www.signonsandiego.com (15-04-2004).
6. Más de 3.300 parejas homosexuales se han casado en España en los últimos dos años. *El País*. www.elpais.com (27-06-2007).
7. Senat Hiszpanii odrzucił projekt legalizacji „małżeństw” homoseksualnych. www.kosciol.pl (23-06-2005).
8. Hiszpania: małżeństwa homoseksualne legalne. www.gazeta.pl (30-06-2005).
9. Bielawska-Batorowicz E. Rola płci i wieku w tworzeniu obrazu kobiety w okresie menopauzy. *Prz Menopauz* 2003; 7: 68-73.

10. Bielawska-Batorowicz E. Występowanie objawów uznawanych za typowe dla menopauzy u kobiet i mężczyzn w wieku 45–55 lat. *Prz Menopauz* 2005; 9: 53-60.
11. Kinsberg SA. The impact of aging on sexual function in women and their partners. *Arch Sex Behav* 2002; 31: 431-7.
12. Morley JE. The aging man and woman: are the differences important. *J Mens Health Gend* 2004; 1: 224-6.
13. www.stat.gov.pl.
14. Rocznik Demograficzny 2007. GUS, Warszawa 2007. www.stat.gov.pl.
15. Comfort A. In my beginning is my end. *Lancet* 1990; 336: 1052.
16. Mudali S, Dobs AS. Effects of testosterone on body composition of the aging male. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 297-304.
17. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589-98.
18. Zirkin BR, Chen H. Regulation of Leydig cell steroidogenic function during aging. *Biol Reprod* 2000; 63: 977-81.
19. Plymate SR, Tenover JS, Bremner WJ. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J Androl* 1989; 10: 366-71.
20. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; 46: 410-3.
21. Wu CY, Yu TJ, Chen MJ. Age related testosterone level changes and male andropause syndrome. *Chang Gung Med J* 2000; 23: 348-53.
22. Tenover JS. Androgen administration to aging men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 877-92.
23. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239-42.
24. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2005; 48: 1-4.
25. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005; 28: 125-7.
26. Lunenfeld B, Saad F, Hoels CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male* 2005; 8: 59-74.
27. Araujo AB, Mohr BA, McKinlay JB. Changes in sexual function in middle-aged and older men: longitudinal data from the Massachusetts Male Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1502-9.
28. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2468-73.
29. Deuschle M, Gotthardt U, Schweiger U, et al. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. *Life Sci* 1997; 61: 2239-46.
30. Majewska MD. Neuronal activities of dehydroepiandrosterone. Possible roles in brain development, aging, memory and affect. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774: 111-20.
31. Mellon SH. Neurosteroids: biochemistry, modes of action and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1003-8.
32. Fonda SJ, Bertrand R, O'Donnell A, et al. Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts Male Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 385-90.
33. Hafez B, Hafez ES. Andropause: endocrinology, erectile dysfunction, and prostate pathophysiology. *Arch Androl* 2004; 50: 45-68.
34. Herbert J. The age of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 1995; 345: 1193-4.
35. Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM. Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 561-8.
36. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1360-7.
37. Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M, et al. The plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate are decreased in patients with chronic heart failure in proportion to the severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1834-40.
38. Ledochowski M, Murr C, Jäger M, Fuchs D. Dehydroepiandrosterone, ageing and immune activation. *Exp Gerontol* 2001; 36: 1739-47.
39. Ebeling P, Koivisto VA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 1994; 343: 1479-81.
40. Kask E. 17-Ketosteroids and arteriosclerosis. *Angiology* 1959; 10: 358-68.
41. LaCroix AZ, Yano K, Reed DM. Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of atherosclerosis in men. *Circulation* 1992; 86: 1529-35.
42. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 1519-24.
43. Nestler JE, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone: the „missing link” between hyperinsulinemia and atherosclerosis? *FASEB J* 1992; 6: 3073-5.
44. Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB, et al. Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and nonfatal, premature myocardial infarction in males. *Circulation* 1994; 89: 89-93.
45. Barrett-Connor E, Goodman-Green D. Dehydroepiandrosterone sulfate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. *Circulation* 1995; 91: 1757-60.
46. Hayashi T, Esaki T, Muto E, et al. Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen: the possible role of nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 782-92.
47. Beer NA, Jakubiwitz DJ, Matt DW, et al. Dehydroepiandrosterone reduces plasma plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue plasminogen activator antigen in men. *Am J Med Sci* 1996; 311: 205-10.
48. Jesse RL, Loesser K, Eich DM, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits human platelet aggregation in vitro and in vivo. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774: 281-90.
49. Padgett DA, Loria RM. Endocrine regulation of murine macrophage function: effects of dehydroepiandrosterone, androstenediol, and androstenediol. *J Neuroimmunol* 1998; 84: 61-8.
50. Straub RH, Konecna L, Hrach S, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2012-7.
51. Danenberg HD, Alpert G, Lustig S, Ben-Nathan D. Dehydroepiandrosterone protects mice from endotoxin toxicity and reduces tumor necrosis factor production. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2275-9.
52. Kimura M, Tanaka S, Yamada Y, et al. Dehydroepiandrosterone decreases serum tumor necrosis factor-alpha and restores insulin sensitivity: independent effect from secondary weight reduction in genetically obese Zucker fatty rats. *Endocrinology* 1998; 129: 3249-53.
53. Hornsby PJ. Biosynthesis of DHEAS by the human adrenal cortex and its age-related decline. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774: 29-46.
54. Kann PH. Growth hormone in anti-aging medicine: a critical review. *Aging Male* 2003; 6: 257-63.
55. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323: 1-6.
56. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, et al. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 493-501.
57. Ezzat S, Fear S, Gaillard RC, et al. Gender-specific responses of lean body composition and non-gender-specific cardiac function improvement after GH replacement in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2725-33.
58. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336: 285-8.
59. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3990-3.
60. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, et al. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 453-7.
61. Russell-Jones DL, Watts GF, Weissberger A, et al. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and

- cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 41: 345-50.
62. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, et al. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. Clin Endocrinol 1997; 46: 75-81.
 63. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet 2001; 357: 425-31.
 64. Erfurth EM, Bengtsson BA, Christiansen JS, et al. Premature mortality and hypopituitarism. Lancet 2001; 357: 1972.
 65. Monson JP, Besser GM. Premature mortality and hypopituitarism. Lancet 2001; 357: 1972-3.
 66. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritz-Silverstein D. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 114-20.
 67. Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, et al. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A double-blind, placebo-controlled study. J Clin Invest 1996; 98: 2706-13.
 68. Capaldo B, Guardasole V, Pardo F, et al. Abnormal vascular reactivity in growth hormone deficiency. Circulation 2001; 103: 520-4.
 69. Al-Obaidei MK, Hon JK, Stubbs PJ, et al. Plasma insulin-like growth factor-1 elevated in mild-to-moderate but not severe heart failure. Am Heart J 2001; 142: E10.
 70. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3990-3.
 71. Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C, et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. Horm Res 2003; 60: 53-60.
 72. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocr Rev 1995; 16: 63-86.
 73. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Weltman A. Elements in the pathophysiology of diminished growth hormone (GH) secretion in aging humans. Endocrine 1997; 7: 41-8.
 74. Arteaga CL, Osborne CK. Growth inhibition of human breast cancer cells in vitro with an antibody against the type I somatomedin receptor. Cancer Res 1989; 49: 6237-41.
 75. Kalebic T, Tsokos M, Helman LJ. In vivo treatment with antibody against IGF-1 receptor suppresses growth of human rhabdomyosarcoma and down-regulates p34cdc2. Cancer Res 1994; 54: 5531-4.
 76. Prager D, Li HL, Asa S, Melmed S. Dominant negative inhibition of tumorigenesis in vivo by human insulin-like growth factor I receptor mutant. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91: 2181-5.
 77. Mucci LA, Tamimi R, Lagiou P, et al. Are dietary influences on the risk of prostate cancer mediated through the insulin-like growth factor system? BJU Int 2001; 87: 814-20.
 78. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. J Clin Oncol 2000; 18: 847-53.

Sprostowanie

W artykule *Porównanie flory bakteriologicznej sromu kobiet operowanych z powodu raka sromu oraz pacjentek operowanych z powodu łagodnych schorzeń ginekologicznych* zamieszczonym w *Przeglądzie Menopauzalnym* 4/2008; 4: 190–193 błędnie podano imię jednej z autorek: Anna Nowowiejska-Wiewióra. Powinno być: Alicja Nowowiejska-Wiewióra.