

Andropauza – muški ekvivalent menopauze

Andropause – The Male Equivalent of Menopause

SREĆKO MARUŠIĆ^{1,2}

¹Zavod za endokrinologiju, dijabetes, bolesti metabolizma i kliničku farmakologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava; ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK ____ Andropauza je posljedica smanjenog izlučivanja testosterona uslijed starenja. Starenjem populacije, ona postaje sve veći javnozdravstveni problem. Iako velik broj muškaraca starije životne dobi ima snižene vrijednosti testosterona, samo manji dio ima kliničku sliku hipogonadizma i treba nadomjesnu terapiju. U toj populaciji liječenje testosteronom ima relativno skromne učinke i opterećeno je zdravstvenim rizicima kao što su kardiovaskularni i rizik od karcinoma prostate. Prije početka terapije pacijenta je potrebno upoznati sa svim potencijalnim koristima i opasnostima liječenja. Tijekom liječenja pacijenta treba redovito kontrolirati kako bi se prilagodila doza testosterona i pravovremeno otkrile moguće nuspojave.

KLJUČNE RIJEČI: andropauza, testosteron, nadomjesna terapija

SUMMARY ____ Andropause is the result of decreasing testosterone levels related to age. With the aging of the population, it is becoming an increasingly significant public health problem. Although a large number of older men have low testosterone levels, only a smaller portion have the clinical picture of hypogonadism and require testosterone replacement therapy. In this population, replacement therapy has relatively modest effects and is burdened with health risks such as cardiovascular risks and the risk of prostate cancer. Before starting treatment, the patient must be informed of all potential benefits and dangers of the therapy. During treatment, the patient needs to be regularly monitored in order to adjust the testosterone dose and to promptly detect any possible side effects.

KEY WORDS: andropause, testosterone, replacement therapy



Uvod

Odraslu životnu dob dijelimo na mlađu (18 – 39 godina), srednju (40 – 64 godine) i stariju (65 i više godina). Andropauza je klinički sindrom koji nastaje u muškaraca, a uzrokovan je smanjenim izlučivanjem testosterona koje je posljedica starenja. Zbog toga se još naziva i manjak androgena povezan sa starenjem (engl. *androgen deficiency in the aging male*, ADAM) ili kasni hipogonadizam (engl. *late-onset hypogonadism*) (1). Hormonske promjene sastavni su dio starenja. Međutim, slabljenje i prestanak hormonske aktivnosti spolnih žlijezda u žena se događa relativno brzo i praćen je prestankom menstruacije, a velik broj žena ima vazomotorne i druge simptome menopauze. U muškaraca je taj proces znatno sporiji i varijabilniji, često je asimptomatski ili praćen nespecifičnim tegobama (2).

Testosteron je ključan za razvoj sekundarnih spolnih osobina, očuvanje seksualne funkcije te tjelesnog i mentalnog zdravlja muškaraca. Kao posljedica starenja izlučivanje testosterona iz Leydigovih stanica se postepeno smanjuje. Već nakon tridesete godine života dolazi do pada u sekreciji testosterona za 0,4 – 2 % godišnje, tako da nakon osamdesete godine 35 % muškaraca ima koncentraciju ispod normalnih vrijednosti (3). Istovremeno s padom koncentracije testoste-

rona tijekom starenja postepeno raste koncentracija gonadotropina, ali taj porast je manji nego što bi se očekivalo s obzirom na sniženje koncentracije testosterona. To ukazuje da je manjak testosterona povezan sa starenjem posljedica kako primarnog tako i sekundarnog hipogonadizma. Istovremeno dolazi do porasta globulina koji prenose spolne hormone (SHBG) što dovodi do smanjenja frakcije slobodnog testosterona (4).

Klinička slika

Unatoč često sniženim vrijednostima testosterona u starijoj životnoj dobi, klinički hipogonadizam se javlja rijetko. Prema rezultatima Europske studije starenja muškaraca (European Male Aging Study), koncentracija testosterona manja od 11 nmol/l povezana s poremećajima seksualne funkcije zabilježena je u samo 2,1 % muškaraca u dobi 40 – 79 godina. Simptomi hipogonadizma su bili izraženiji u muškaraca s koncentracijom testosterona ispod 8 nmol/l (5). Najčešći simptomi manjka testosterona u starijoj životnoj dobi su slabljenje libida i potencije. Nedostatak testosterona može dovesti do smanjenja mišićne i koštane mase s posljedičnom osteoporozom i sarkopenijom, također do ginekomastije, smanjenja dlakavosti lica i tijela te anemije.

Ponekad mogu nastati i vazomotorni simptomi, slično kao u žena u postmenopauzi (6). Unatoč sniženim vrijednostima testosterona, najčešće ne dolazi do značajnijih promjena u spermatogenezi te plodnost ostaje očuvana (7).

Andropauza je često praćena psihičkim promjenama. Smanjenje koncentracije testosterona može uzrokovati depresiju i tjeskobu, sniziti raspoloženje i negativno utjecati na emocionalne odnose i kvalitetu života. Fluktuacije u izlučivanju testosterona ponekad dovode do povećane razdražljivosti, naglih promjena raspoloženja i ispada bijesa. Često dolazi do značajnog pada samopouzdanja i motivacije u izvođenju svakodnevnih aktivnosti. Mogu nastupiti i kognitivni poremećaji sa slabljenjem koncentracije i memorije (2).

Muškarci s hipogonadizmom često su pretili ili imaju prekomjernu tjelesnu težinu. Snižena vrijednost ukupnog testosterona u pretilih osoba je dijelom posljedica snižene koncentracije SHBG-a, a dijelom i hipogonadotropnoga hipogonadizma jer su im vrijednosti luteinizirajućega hormona (LH) relativno snižene. Često se javljaju inzulinska rezistencija i druge sastavnice metaboličkog sindroma (4).

Laboratorijska dijagnostika

S obzirom na to da u većine starijih muškaraca nije indicirana nadomjesna terapija testosteronom, tako nije opravdano niti određivanje testosterona u svih muškaraca starije životne dobi. Međutim, ako pacijent ima simptome, znakove, laboratorijske ili druge nalaze koji ukazuju na hipogonadizam, potrebno je provesti istu dijagnostičku obradu kao u muškaraca mlađe životne dobi.

Dijagnozu hipogonadizma potrebno je potvrditi laboratorijskim testiranjem. Koncentracija testosterona mora se određivati ujutro natašte zbog fizioloških oscilacija i utjecaja hrane na razinu hormona, kako bi rezultat bio točan i usporediv. Cirkadijalni ritam testosterona je takav da mu je koncentracija najveća ujutro, a hrana ju može sniziti. Potrebno je znati da je koncentracija testosterona izrazito varijabilna, poglavito u starijih muškaraca. Istraživanja su pokazala da u 30 % muškaraca starije životne dobi kojima je u prvom određivanju vrijednost testosterona bila snižena, u ponovljenom testiranju je bila normalna (8). Zbog toga je potrebno potvrditi sniženu vrijednost testosterona u najmanje dva uzorka. Ako su vrijednosti testosterona snižene, potrebno je odrediti LH i folikul-stimulirajući hormon (FSH) radi razlikovanja primarnoga od sekundarnoga hipogonadizma. Sa starenjem se vrijednosti LH-a i FSH-a postepeno povećavaju. Međutim, ako su vrijednosti LH-a i FSH-a snižene, potrebno je napraviti dodatnu dijagnostičku obradu sekundarnoga hipogonadizma.

Liječenje

Nadomjesna terapija testosteronom indicirana je u malog broja muškaraca starije životne dobi. Nažalost, posljednjih

desetljeća došlo je do dramatičnog porasta propisivanja preparata testosterona u muškaraca srednje i starije životne dobi. Tako je u SAD-u potrošnja testosterona između 2000. i 2013. godine porasla sa 100 milijuna na 2,7 milijardi dolara (9). To je posljedica intenzivnog marketinga i primjene testosterona u liječenju nespecifičnih simptoma, kao što je manjak energije i libida.

U skladu s preporukama strukovnih društava, nadomjesna terapija testosteronom indicirana je samo u muškaraca starije životne dobi koji imaju simptome ili klinička stanja uzrokovana manjkom tog hormona i u kojih je nedvojbeno potvrđena snižena vrijednost testosterona. Prije početka liječenja pacijentu je potrebno objasniti potencijalne rizike i koristi (10). Naravno, prethodno je potrebno isključiti moguće kontraindikacije, kao što je karcinom prostate.

Potrebno je naglasiti da su rezultati nadomjesne terapije testosteronom u ovoj skupini pacijenata prilično skromni. Primjena testosterona najviše utječe na poboljšanje libida i potencije te je taj učinak u izravnoj korelaciji s porastom koncentracije testosterona (11). Budući da do poboljšanja erektilne funkcije tijekom liječenja testosteronom može proći i nekoliko mjeseci, testosteron se može kombinirati s inhibitorima fosfodiesteraze 5 (npr. sildenafil, vardenafil). Istraživanja su pokazala da kombinirana terapija može imati sinergistički učinak na erektilnu funkciju (12). U odnosu na placebo, pacijenti liječeni preparatima testosterona imaju manje simptoma depresije i općenito bolje raspoloženje (13). U pacijenata koji su imali anemiju nepoznatog uzroka nakon godinu dana liječenja testosteronom došlo je do značajnog porasta koncentracije hemoglobina (14). Isto tako, došlo je i do porasta gustoće i čvrstoće kosti mjereno densitometrijom, odnosno kvantitativnom kompjuteriziranom tomografijom (15). Prema rezultatima randomiziranih istraživanja, liječenje testosteronom ne poboljšava kognitivne funkcije u starijoj životnoj dobi (16).

Rizici terapije testosteronom

Nadomjesna terapija testosteronom načelno je sigurna u muškaraca mlađe i srednje životne dobi. Međutim, njezina primjena u starijoj dobi nosi određene rizike. Prostata je osjetljiva na djelovanje testosterona i logičan je strah da terapija testosteronom može povećati rizik od karcinoma prostate. Tradicionalno se smatra da je karcinom prostate kontraindikacija za primjenu testosterona iako u kliničkim istraživanjima nikada nije potvrđeno da testosteron povećava rizik od maligne bolesti prostate (17). U pacijenata s adenomom prostate terapija testosteronom se smatra sigurnom, štoviše može dovesti do ublažavanja opstruktivnih simptoma (18). Tijekom terapije testosteronom može doći do porasta PSA-a što se ne smatra indikacijom za prekid terapije. Ne postoje jasne smjernice kolika je gornja granice vrijednosti PSA-a tijekom liječenja testosteronom. Strukov-

na društva preporučuju određivanje PSA-a prije početka primjene testosterona i kontrolu nakon 3 – 12 mjeseci. Kliničko praćenje pacijenta i trend promjene vrijednosti PSA-a važniji su od njegove apsolutne vrijednosti (10).

Primjena testosterona, posebno dugog djelovanja, u osoba starije životne dobi može dovesti do eritrocitoze i porasta koncentracije hemoglobina (19). Nije jasno koliki je klinički značaj ovih promjena u crvenoj krvnoj slici. Naime, u opsežnoj Studiji srca u Framinghamu (Framingham Heart Study) porast hematokrita bio je povezan s porastom ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta (20). Osim toga, pojedina istraživanja su ukazala na mogućnost da terapija testosteronom pogoršava simptome opstruktivne apneje u spavanju, koja je neovisan čimbenik kardiovaskularnog rizika (21). Testosteron utječe i na lipidni profil. Tijekom njegove primjene vrijednost LDL kolesterola se smanjuje, što potencijalno reducira kardiovaskularni rizik. Međutim, istovremeno može doći do pada koncentracije HDL kolesterola što može neutralizirati povoljan učinak na kardiovaskularni rizik (22). U konačnici, nemoguće je zaključiti na koji način nadomjesna terapija testosteronom utječe na rizik od kardiovaskularnih bolesti. Ranija istraživanja su ukazala na mogućnost da manjak testosterona povećava taj rizik, na temelju čega se pretpostavljalo da bi ga terapija testosteronom mogla smanjiti (23). Istraživanja koja su slijedila nisu potvrdila tu pretpostavku (24). Štoviše, pojedina istraživanja su pokazala da terapija testosteronom povećava kardiovaskularni rizik. Prema prospektivnom istraživanju objavljenom 2017. godine, nadomjesna terapija testosteronom dovela je do povećanja aterosklerotskih plakova u koronarnim arterijama. Nije jasno povećava li se zbog toga kardiovaskularna smrtnost jer nisu praćeni klinički ishodi bolesti (25). U nedostatku čvrstih dokaza, preporučuje se izbjegavati primjenu testosterona u pacijenata s visokim kardiovaskularnim rizikom, kao što su oni sa zatajenjem srca, preboljenim infarktom miokarda ili moždanim udarom (10).

Na tržištu postoje farmaceutski oblici testosterona za transdermalnu, parenteralnu i peroralnu primjenu. Ovisno o farmaceutskom obliku, mogu se javiti i određene nuspojave. U Republici Hrvatskoj dostupan je testosteron u obliku gela za transdermalnu primjenu koji se primjenjuje jednom dnevno. Kod tog oblika testosterona postoji rizik da se testosteron u izravnom kontaktu prenese na drugu osobu, poglavito partnericu ili dijete. Kod njih povišene vrijednosti testosterona mogu uzrokovati nuspojave kao što su poremećaji menstruacijskog ciklusa, hirzutizam, virilizaciju ili prijevremeni pubertet. Zbog toga je bitno pacijenta upozoriti da prije kontakta s drugom osobom mjesto primjene gela opere i pokrije odjećom. Drugi oblik testosterona na našem tržištu je dugodjelujući testosteron-dekanoat koji se primjenjuje intramuskularno svakih 10 – 14 tjedana. Taj oblik testosterona kao jedinstvenu nuspojavu može uzrokovati ka-

šalj neposredno nakon primjene (10). U osoba starije životne dobi preporučuje se primjena kratkodjelujućih i reverzibilnih oblika testosterona (npr. u obliku gela), kako bi se terapija mogla brzo prekinuti u slučaju nuspojava. Pacijenta je potrebno redovito kontrolirati i dozu prilagoditi ovisno o kliničkom učinku i laboratorijskim nalazima.

Praćenje pacijenta

Tijekom nadomjesne terapije testosteronom pacijenta je potrebno redovito nadzirati. Dozu lijeka treba prilagoditi ovisno o serumskoj koncentraciji. Obično se preporučuje da koncentracija testosterona bude na donjoj granici normalnih vrijednosti, kako bi se smanjio rizik od nuspojava. PSA je potrebno kontrolirati svakih 3 – 12 mjeseci te u slučaju značajnijeg porasta pacijenta treba uputiti urologu. Šest mjeseci nakon početka terapije potrebno je odrediti hematokrit, a nakon toga jednom godišnje. Porast vrijednosti hematokrita može biti posljedica visoke doze testosterona ili aktivacije druge hematološke bolesti. Koliko će liječenje trajati, ovisi naravno o terapijskom učinku lijeka, očekivanjima pacijenta i eventualnom razvoju nuspojava.

Zaključak

Važno je znati da je nadomjesna terapija testosteronom tijekom kliničkog razvoja ispitivana na muškarcima koji su imali primarni ili sekundarni hipogonadizam jasne etiologije (npr. Klinefelterov sindrom ili hipopituitarizam) i u toj populaciji učinkovitost terapije je neupitna. Međutim, terapija testosteronom nije primarno ispitivana na populaciji muškaraca u kojih je hipogonadizam nastao kao posljedica starenja. Drugim riječima, primjena testosterona u toj dobnoj skupini je „off-label” i kao takva uvijek nosi određene rizike (6).

Udio stanovništva starijeg od 65 godina u Republici Hrvatskoj se kontinuirano povećava. Taj udio je 2021. godine iznosio 22,34 %, dok je deset godina ranije bio 17,70 % (26). Za očekivati je da će se taj trend i dalje nastaviti. U skladu s promjenama demografske strukture stanovništva, andropauza će predstavljati sve veći javnozdravstveni problem. Bitno je naglasiti da iako veliki udio muškaraca starije životne dobi ima snižene koncentracije testosterona, samo mali broj ima kliničku sliku hipogonadizma i treba nadomjesnu terapiju. Prije uvođenja terapije potrebno je pacijentu objasniti da su rezultati liječenja prilično skromni i upoznati ga s potencijalnim rizicima. Na taj način možemo osigurati da terapiju dobiju pacijenti koji od nje mogu imati najviše koristi uz prihvatljiv rizik od nuspojava.

LITERATURA

- Alexandersen P, Christiansen C. The aging male: testosterone deficiency and testosterone replacement. An up-date. *Atherosclerosis*. 2004 Apr;173(2):157-69. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00242-9.
- Basaria S. Reproductive aging in men. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):255-70. doi: 10.1016/j.ecl.2013.02.012.
- Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res*. 1995;43(1-3):25-8. doi: 10.1159/000184233.
- Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW i sur. European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2737-45. doi: 10.1210/jc.2007-1972.
- Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM i sur. EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1508-16. doi: 10.1210/jc.2011-2513.
- McBride JA, Carson CC 3rd, Coward RM. Testosterone deficiency in the aging male. *Ther Adv Urol*. 2016 Feb;8(1):47-60. doi: 10.1177/1756287215612961.
- Hellstrom WJ, Overstreet JW, Sikka SC, Denne J, Ahuja S, Hoover AM i sur. Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older. *J Androl*. 2006 May-Jun;27(3):421-8. doi: 10.2164/jandrol.05156.
- Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Dec;67(6):853-62. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02976.x.
- Bhasin S. Testosterone replacement in aging men: an evidence-based patient-centric perspective. *J Clin Invest*. 2021 Feb 15;131(4):e146607. doi: 10.1172/JCI146607.
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM i sur. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 May 1;103(5):1715-1744. doi: 10.1210/jc.2018-00229.
- Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, Wang C, Bhasin S, Matsumoto AM i sur. Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug;101(8):3096-104. doi: 10.1210/jc.2016-1645.
- Iacobucci A, Naeem T, Saffati G, Applewhite J, Pierce H, Lipshultz LI i sur. (162) Evaluating the Effectiveness of Testosterone Therapy Combined with PDE5 Inhibitors in Enhancing Erectile Function in Eugonadal Men. *J Sex Med* 2024;21(Sup 1):qdae001.
- Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA i sur. Testosterone Trials Investigators. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016 Feb 18;374(7):611-24. doi: 10.1056/NEJMoal506119.
- Pencina KM, Travison TG, Artz AS, Lincoff AM, Nissen SE, Flevaris P i sur. Efficacy of Testosterone Replacement Therapy in Correcting Anemia in Men With Hypogonadism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2;6(10):e2340030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.40030.
- Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Cauley JA, Ensrud KE i sur. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017 Apr 1;177(4):471-479. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9539. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2017 Apr 1;177(4):600. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0968. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2019 Mar 1;179(3):457. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0249.

16. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Gill TM, Shumaker SA i sur. Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment. *JAMA*. 2017 Feb 21;317(7):717-727. doi: 10.1001/jama.2016.21044.
17. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014 Jun;17(2):132-43. doi: 10.1038/pcan.2013.60.
18. Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, Iijima M, Fukushima M, Maeda Y i sur. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. *Aging Male*. 2011 Mar;14(1):53-8. doi: 10.3109/13685538.2010.518178.
19. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):914-9. doi: 10.1210/jc.2007-1692.
20. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J*. 1994 Mar;127(3):674-82. doi: 10.1016/0002-8703(94)90679-3.
21. Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, Lee KA, Giblin EC, Pierson DJ i sur. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985 Jun;22(6):713-21. doi: 10.1111/j.1365-2265.1985.tb00161.x.
22. Mohler ER 3rd, Ellenberg SS, Lewis CE, Wenger NK, Budoff MJ, Lewis MR i sur. The Effect of Testosterone on Cardiovascular Biomarkers in the Testosterone Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1;103(2):681-688. doi: 10.1210/jc.2017-02243. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan 1;105(1):dgz042. doi: 10.1210/clinem/dgz042.
23. Nettleship JE, Pugh PJ, Channer KS, Jones T, Jones RD. Inverse relationship between serum levels of interleukin-1beta and testosterone in men with stable coronary artery disease. *Horm Metab Res*. 2007 May;39(5):366-71. doi: 10.1055/s-2007-976543.
24. Carson CC 3rd, Rosano G. Exogenous testosterone, cardiovascular events, and cardiovascular risk factors in elderly men: a review of trial data. *J Sex Med*. 2012 Jan;9(1):54-67. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02337.x.
25. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, Mohler ER 3rd, Wenger NK, Bhasin S i sur. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA*. 2017 Feb 21;317(7):708-716. doi: 10.1001/jama.2016.21043.
26. NZJZ Andrija Štampar. Udio osoba starijih od 65 godina u ukupnom stanovništvu po dobi i spolu, Hrvatska i Grad Zagreb, popisna 2011. g. / 2021. g. Dostupno na: stampar.hr/sites/default/files/2023-04/Procjena%20stanovni%C5%A1tva%20RH%20-%20udjel%20starijih%20osoba%20u%20ukupnom%20stanovni%C5%A1tvu%202011%20-%202021.pdf. Pristupljeno 18. 9. 2025.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Srećko Marušić, dr. med.
Zavod za endokrinologiju, dijabetes, bolesti
metabolizma i kliničku farmakologiju, Klinika za
unutarnje bolesti, KB Dubrava
Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb
e-mail: marusic.srecko@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

8. listopada 2025./October 8, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

28. siječnja 2026./January 28, 2026

