

## BOLILE CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI – MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE LA NIVEL HORMONAL SEXUAL MASCULIN

Iulianna LUPAȘCO<sup>1</sup>, Vlada-Tatiana DUMBRAVA<sup>1,2</sup>,  
Natalia TARAN<sup>1</sup>, Alina TOCAN<sup>1,2</sup>,  
Veronica CUMPĂȚA<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup>Laboratorul Gastroenterologie, USMF N. Testemițanu,

<sup>2</sup>Disciplina Gastroenterologie, Departamentul  
Medicina Internă 4, USMF N. Testemițanu

### Summary

#### **Chronic diffuse liver diseases – extrahepatic manifestations on the level of male sex hormones**

Chronic diffuse liver diseases incidence in Europe is about 6%. The most common are chronic hepatitis of viral etiology B and C (HBV and HCV). According to WHO data, in Europe the number of people infected with HCV estimates 8 million cases. HCV is involved in many extrahepatic conditions and at least one of these symptoms is present in 74% of cases.

There is a close relationship, both anatomical and functional between the neuroendocrine system and immune system. Men with advanced liver disease develop a number of clinical and biochemical symptoms and syndromes as well as signs of hypogonadism and feminization.

Because of the central role and importance of the liver for metabolism of estrogens and androgens during chronic diffuse liver diseases, liver itself plays a disturbing factor essential for normal work of hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Altered liver affects hormonal metabolism (steroid hormones) and causes abnormal synthesis of steroid-hormone-binding proteins with changed of sex hormones free fractions.

There are different questions at different levels that reach the mechanisms of occurrence and pathogenesis: the role of chronic liver pathology as the reason for the development of both hypothalamic-pituitary pathology as well as its role in impairment and / or of the testicles.

**Keywords:** chronic diffuse liver diseases, gonadotropins, testosterone, fertile dysfunction

### Резюме

#### **Хронические диффузные заболевания печени – внепеченочные проявления на уровне мужских половых гормонов**

Заболееваемость хроническими диффузными заболеваниями печени в Европе составляет около 6%. Наиболее распространенными являются хронические гепатиты вирусной этиологии В и С (HBV и HCV). По данным ВОЗ, в Европе число людей, инфицированных вирусом гепатита С, составляет около 8 миллионов случаев. ВС участвует во многих внепеченочных

проявлениях и, по крайней мере, один из этих симптомов присутствует в 74% случаев.

Существуют тесные взаимосвязи, как анатомические, так и функциональные, между нейроэндокринной системой и иммунной системой. Мужчины с прогрессирующими заболеваниями печени представляют ряд клинических и биохимических симптомов и синдромов, в том числе признаки гипогонадизма и феминизации.

Из-за центральной роли и важности печени в метаболизме эстрогенов и андрогенов во время хронических диффузных заболеваний печени, сама печень представляет провоцирующий фактор, необходимый для нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Повреждение печени влияет на гормональный обмен веществ (стероидных гормонов) и вызывает аномальный синтез связывающих белков стероидных гормонов с изменением уровня свободных фракций половых гормонов. Существует множество вопросов на разных уровнях, которые имеют отношение к механизмам возникновения и патогенезу: роль хронической патологии печени как причина для развития гипоталамо-гипофизарной патологии, а также ее роль в деградации и / или яичек.

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, гонадотропины, тестостерон, плодородная дисфункция

### Introducere

Bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF), în special hepatitele cronice (HC) și cirozele hepatice (CH), reprezintă o problemă majoră a hepatologiei moderne [41].

Incidența BCDF în Europa este de aproximativ 6%. Cele mai frecvente sunt hepatitele cronice de etiologie virală B și C (HBV și HCV) [44]. Conform datelor OMS, în Europa, numărul de persoane infectate cu virusul hepatitei C (VHC) atinge 8 mil. de cazuri.

VHC este implicat în multe condiții extrahepatice și cel puțin una dintre aceste manifestări este prezentă în 74% din cazuri (termenul „boala HCV” a fost introdus pentru a sublinia aspectele sale sistemice). De la 40 la 74% din pacienții infectați cu VHC ar putea dezvolta cel puțin una dintre manifestările extrahepatice în decursul bolii. Ele pot afecta pielea, ochii, articulațiile, sistemul imun, sistemul nervos, rinichii și celulele germinale masculine [1].

Unele rapoarte sugerează că infecția cronică cu VHC ar putea modifica parametrii seminali și hormonii de reproducere, cu influențarea asupra fertilității masculine. Totodată, asocierea dintre bolile extrahepatice și infecția cu VHC în diferite aspecte și forme nu a fost elucidată profund până astăzi.

Organizația Mondială a Sănătății a stabilit rolul infecțiilor genitale în infertilitatea umană [42]. Infecții

ale spermei sunt frecvent prezente chiar la bărbați asimptomatici și sunt adesea asociate cu o calitate slabă a spermei. În plus, relevanța infecțiilor virale cronice, ca factor etiologic al infertilității masculine, este subestimată [18].

„Liderii” listei infecțiilor cronice virale ale spermei sunt: virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC). Studiile recente au arătat că prezența VHB sau VHC în materialul seminal aduce atingere parametrilor spermei, în special reduce motilitatea înainte [23]. În plus, infecția virală a materialului seminal a fost asociată cu o frecvență crescută a aneuploidiei spermei și fragmentării ADN [26].

Există o relație strânsă anatomică și funcțională între sistemul neuroendocrin și sistemul imun. Bărbații cu boli hepatice avansate dezvoltă un șir de simptome și sindroame clinice și biochimice cu semne de hipogonadism și feminizare. Modificările hormonale asociate acestor tulburări sunt bine cunoscute: nivelul de testosteron în serul sanguin este puțin mai jos decât la subiecții sănătoși, ceea ce maschează o scădere marcată a fracțiunii hormonului nonprotein-legat (biologic activ), datorită creșterii pronunțate a globulinei hormonul-sexual-legat (sex-hormone-binding globulin, SHBG). SHBG leagă testosteronul cu o afinitate mare [33].

În ciuda concentrațiilor serice scăzute ale hormonilor androgeni, nivelul hormonilor HL și FSH (gonadotropine) în plasmă este inadecvat scăzut. Mecanismele fiziologice reale responsabile pentru aceste anomalii hormonale sunt încă slab cunoscute. S-a raportat că infecțiile virale contribuie la infertilitatea masculină pe două căi: prin efectele toxice directe asupra celulelor reproductive și / sau indirect prin provocarea inflamației locale, sau grație reacțiilor imune umorale.

Androgenii sunt considerați hormoni sexuali masculini, cu toate că aceștia se determină și la femei în concentrații mici.

Testiculele secretă câțiva hormoni sexuali masculini, denumiți integral *androgeni*: testosteron, dihidrotestosteron, dintre care testosteronul este cel mai abundent și puternic. Testosteronul poate fi considerat hormon preponderent responsabil de efectele hormonale sexuale. El este produs de celulele interstițiale Leydig, situate în interstițiile tubilor seminiferi și constituie 20% din masa testiculelor adultului [8]. Termenul *hormoni androgeni* include și hormonii sexuali masculini produși și în afară de testicule. De exemplu, glanda suprarenală secretă cel puțin cinci androgeni, dar activitatea masculinizantă globală a acestora este, în mod normal, foarte slabă.

În reglarea producției testosteronului participă doi hormoni gonadotropi: FSH și GH. Celulele

interstițiale Leydig produc testosteron atunci când testiculele sunt stimulate de GH-ul hipofizar. Cantitatea de testosteron secretată variază aproximativ direct proporțional cu cantitatea disponibilității de GH. Conversia spermatogoniilor în spermatoците în tubii seminiferi este stimulată de FSH din hipofiza anterioară. Procesul numit *spermație* rezultă din stimularea de către FSH a celulelor Sertoli, care sunt răspunzătoare de convertirea spermatozoidelor în spermatozoizi.

Totuși FSH singur nu poate desăvârși formarea spermatozoidelor. Pentru ca acest proces să se desfășoare complet, trebuie ca celulele interstițiale să secrete simultan testosteron, care să difuzeze de la celulele interstițiale către tubii seminiferi și să finalizeze maturizarea spermatozoidelor.

În general, testosteronul este responsabil de caracteristicile distinctive ale organismului masculin. Cantitatea de testosteron în timpul vieții este variabilă. În copilărie, până la vârsta de 10-13 ani, acest hormon practic nu se produce. Apoi, la începutul pubertății, producția de testosteron crește rapid și persistă la bărbatul adult, scăzând la o treime din valoarea de vârf la vârsta de 80 de ani. În timpul vieții omului, testosteronul este responsabil de dezvoltarea și menținerea caracterelor sexuale primare și secundare.

Secreția de testosteron după pubertate face penisul, scrotul și testiculele să se mărească aproximativ de opt ori până la vârsta de circa 20 de ani [8]. De asemenea, testosteronul determină dezvoltarea caracterelor sexuale secundare ale bărbatului: distribuția părului pe corp de tip masculin, efectul asupra vocii, efectul asupra dezvoltării musculaturii, asupra creșterii oaselor și retenției de calciu, asupra hematiilor, efectul asupra sistemului nervos central – caracter de tip masculin. În general, testosteronul stimulează intensiv producția proteică, crescând mai specific proteinele organelor și țesuturilor-țintă, răspunzătoare de dezvoltarea caracterelor sexuale masculine.

### **Nivelul testosteronului în sindromul metabolic**

În ultimele decenii au fost descoperite interrelațiile directe ale scăderii nivelului de testosteron la bărbați cu creșterea circumferinței abdominale, obezității, obezității viscerale [5; 34; 36; 37] și cu frecvența patologiei cardiovasculare [13; 21; 29].

La pacienții de sex masculin cu deficiență a testosteronului mai frecvent au fost diagnosticate diabet zaharat tip 2, sindromul metabolic [19], insulinorezistența [30, 31; 38; 43]. Sunt multiple dovezi științifice care descriu relații strânse între diminuarea testosteronului și dezvoltarea ficatului gras nealcolic [35; 40].

La pacienții-bărbați, după introducerea testosteronului exogen pentru compensarea deficiențelor endogene se ameliorează evoluția sindromului metabolic. De asemenea, are loc regresia steatozei hepatice, cu normalizarea activității transaminazelor (ALT, AST), profilului lipidic, glucozic, cu diminuarea insulinorezistenței și a obezității [9; 28], cu scăderea riscului apariției patologiei cardiovasculare.

### **Disfuncții ale fertilității în hepatita cronică virală B**

În timpul infecției HBV, virusul poate fi găsit în multe secreții, în materialul seminal și în alte țesuturi în afara ficatului și serului sangvin. VHB este capabil nu numai de a trece prin bariera hemato-testiculară și a se încorpora în celulele germinale masculine, dar, de asemenea, și a se integra în genomul lor.

Au fost dezvoltate mai multe metode pentru detectarea HBV-ADN în spermă. Qian et al. [32] au utilizat cu succes metoda de PCR cantitativă în timp real, pentru a investiga încărcătura virală în sperma pacienților infectați cu VHB, care au dorit reproducerea asistată. Cu ajutorul metodei de fluorescență „in situ”, Huang și colab. [11] au arătat că ADN VHB poate fi integrat în cromozomii spermatozoizilor la purtătorii VHB și poate fi transmis vertical. Totodată, savanții au demonstrat că infecția cu VHB poate avea efect mutagen asupra cromozomilor spermali, ceea ce duce la instabilitatea genomică, cu apariția efectelor ereditare [7].

În ceea ce privește impactul VHB asupra parametrilor seminali, este bine cunoscut faptul că infecția cu VHB poate cauza infertilitate masculină prin afectarea spermatozoizilor. Lorusso [23] a constatat că concentrația spermei, mobilitatea, morfologia și viabilitatea au fost afectate în mod semnificativ la pacienți VHB seropozitivi. Alte studii au arătat că subiecții cu infecție cronică cu VHB au avut alterarea parametrilor spermei [26, 39], în special, a fost găsită o tendință spre o corelație negativă cu încărcătura virală.

Prin studii in vitro, Kang și colab. [12] au demonstrat că co-incubarea spermatozoizilor umani cu proteina S a virusului hepatitei B a indus o pierdere a membranelor mitocondriale în spermă, reducând astfel motilitatea spermatozoizilor. Mai mult decât atât, aceștia au arătat că expunerea HBS provoacă stresul oxidativ în celulele spermale până la stadiul de apoptoză, cu activarea caspazei și fragmentarea ADN. Având în vedere aceste rezultate, putem concluziona că bărbații infectați cu VHB suferă semnificativ de afectarea calității spermei, în comparație cu oamenii sănătoși [7].

### **Disfuncții ale fertilității în hepatita cronică virală C**

Disfuncții sexuale se înregistrează și la pacienții cu maladii cronice ale ficatului condiționate de infec-

ția VHC. Într-un studiu efectuat asupra 350 de bărbați cu hepatită cronică virală C au fost depistate disfuncții erectile, tulburări de ejaculare și alte tulburări ale sferei sexuale la un număr mare de participanți.

Au fost efectuate foarte puține studii cu rezultate contradictorii pentru a evalua prezența ARN-VHC în secretul seminal și spermatozoizi. Debono și colab. [4] nu au fost capabili să detecteze ARN-VHC în sperma bărbaților infectați cu o încărcătură virală înaltă, prin PCR sau prin ADN ramificat, sau prin hibridizare in situ. În contrast, Levy și colab. [22] au arătat că ARN-VHC poate fi găsit în materialul seminal când inhibitorii Taq au fost suprimați de diluții, explicând astfel rezultatele contradictorii anterioare. Alți cercetători au confirmat această constatare de detectare ARN-VHC în spermă la o treime din bărbați viremici cu HCV [3]. Savanții au raportat că deși încărcătura virală seminală a fost joasă, capacitatea sa de a transmite infecția nu ar trebui să fie subestimată [7]. De asemenea, un efect negativ direct al VHC asupra spermatogenezei a fost raportat de Durazzo și colab. [6], cu o îmbunătățire a calității materialului seminal după tratamentul antiviral.

Multe rapoarte au legat infecția cu VHC cu modificarea parametrilor spermei, cum ar fi motilitatea redusă și anomalii morfologie [6, 10, 23]. În particular, Levy și colab. [22] au demonstrat modificarea materialului seminal la 30% din pacienții infectați cu HCV, cu încărcătura virală înaltă înainte de tratament antiviral.

### **Rolul tratamentului antiviral în funcția sexuală la bărbați**

Un alt factor ce influențează funcția sexuală la bărbați este efectul tratamentului antiviral cu interferon, administrat pacienților cu hepatite virale pentru 6-12 luni [15]. Prin cercetări s-a determinat că interferono-terapia bolnavilor cu hepatită cronică virală C a condiționat scăderea nivelului de testosteron liber, corelând cu nivelul depresiei și cu gradul disfuncției sexuale. Încă nu este clarificat dacă tulburările funcției sexuale se datorează acțiunii directe a preparatului asupra gonadelor sau dacă acestea rezultă din afectarea centrilor hipotalamici cu funcție reglatoare [27].

Rezultatele investigării a 35 bărbați cu hepatită cronică virală C care au folosit alfa-interferon au demonstrat scăderea nivelului total de testosteron, dar nu până la hipogonadism, deși concentrația de testosteron liber nu a suferit modificări. Autorii propun ipoteza că tulburările funcției sexuale la acest contingent de bolnavi, mai ales în cazurile de afecțiune hepatică severă, pot fi condiționate de creșterea SHBG. Există și opinii care susțin că apariția disfuncțiilor sexuale la pacienții cu VHC tratați cu interferon

se datorează schimbărilor psihoemoționale cu fond depresiv, dar nu scăderii nivelului de testosteron.

O altă investigație a fost efectuată în Egipt, cu aprecierea datelor concentrației hormonilor pituitare înainte și după terapia antivirală (AVR) combinată PEG-IFN cu ribavirină. După 24 de săptămâni de AVR, pacienții au demonstrat o scădere semnificativă a hormonilor sexuali: testosteronului, testosteronului liber, precum și a gonadotropinelor [2].

Este necesar de subliniat că la pacienții cu nivel scăzut de testosteron mai frecvent apar diferite procese imunoinflamatorii, cu creșterea citokinelor (în primul rând, IL-6), a proteinei C-reactive [16; 19, 20; 24; 25].

### **Hormonii androgeni în ciroza hepatică**

În ultimii ani se realizează cercetări axate pe studierea nivelului hormonilor androgeni la bărbați cu boli cronice difuze ale ficatului, inclusiv de etiologie virală. În opinia majorității savanților [14, 15, 27], la bolnavii cu patologie hepatică, în special cu ciroză hepatică, se dezvoltă hipogonadism secundar în 40% cazuri, cu o scădere ulterioară a nivelului de testosteron, care conduce la reducerea potenței sexuale, are loc atrofia testiculară, dispăre distribuția părului pe corp de tip masculin. Această manifestare este mai obișnuită la pacienți cu BCDF stadiile Child Pugh B și C, și este mai înaltă în cadrul cirozei hepatice, cu afectare a circa 50–70% din pacienți [14]. La circa 5% din bolnavii cu ciroză hepatică este tulburată spermatogeneza, se dezvoltă fibroza peritubulară, în consecință scade calitatea vieții acestor bolnavi.

În ciroza hepatică, în special în caz de proces hepatic avansat, se modifică raportul estrogeni/androgeni în favoarea estrogenilor, fenomen condiționat de o ușoară creștere a estradiolului, dar și din contul scăderii nivelului testosteronului și dihidrotestosteronului [14].

La pacienții cu boli cronice difuze ale ficatului, geneza disfuncțiilor sexuale se explică nu doar prin dereglarea metabolismului androgenilor, dar implică și alți factori: producerea crescută a globulinei cuplate cu hormonii sexuali (SHBG), modificarea izoformelor acestora și a capacității lor de cuplare cu hormonii sexuali, creșterea nivelului de prolactină. În plus, estrogenii suprimă funcția celulelor Leydig, crește afinitatea receptorilor hepatici către estrogeni. Aceste efecte sunt mai exprimate odată cu avansarea procesului hepatic.

Tratamentul de durată cu spironolactonă are ca efect scăderea concentrației de testosteron și creșterea nivelului de estradiol [27]. A fost demonstrată corelația directă dintre severitatea bolii hepatice și gradul disfuncției sexuale. Există relatări că printre bărbații cu ciroză hepatică de etiologie virală B riscul

dezvoltării adenocarcinomului hepatic crește de 7 ori. În opinia savanților, acest fenomen se explică prin modificarea numărului și funcției receptorilor androgenici. Se consideră că particula virală B conține sectoare cu afinitate către receptorii androgenici ai hepatocitului, formând complexe cu funcție de trigger al cascadei de mecanisme care declanșează modificări la nivelul țesutului hepatic, până la dezvoltarea cancerului hepatic [7].

### **Ficatul, hormonii androgeni și întrebări deschise**

Datorită rolului mare al ficatului pentru metabolismul estrogenilor și androgenilor în decursul bolilor cronice difuze ale ficatului, ficatul în sine reprezintă un factor perturbator esențial pentru axa hipotalamo-hipofizo-gonadală. Reieșind din metabolismul hormonal (hormonilor steroizi) alterat la nivel hepatic, precum și din sinteza anormală de proteine steroid-hormon-legate (steroid-hormone-binding proteins) cu fracțiuni schimbate de hormoni sexuali liberi, există diferite întrebări la diferite niveluri care ating mecanismele de apariție și de patogenie: rolul patologiei hepatice cronice care poate fi, de asemenea, motivul pentru dezvoltarea perturbărilor hipotalamo-hipofizare și / sau la nivel testicular.

### **Concluzii**

1. Bolile cronice difuze ale ficatului provoacă apariția manifestărilor extrahepatice la nivelul organelor reproductive masculine, cu mecanisme directe și indirecte.

2. În decursul bolilor cronice difuze ale ficatului, al cirozelor hepatice în stadiile avansate, se dezvoltă hipogonadism secundar.

3. Infecția virală cu HBV, HCV se dezvoltă în organele reproductive masculine cu infectarea spermei, ceea ce induce infertilitatea bărbaților prin mai multe mecanisme fiziopatologice.

### **Bibliografie**

1. Azab S., Sayed M., Raafat M., Mguib Saleh O. *Male infertility and Chronic Hepatitis C Virus Infection in Egyptian Patients: Is There Any Correlation?* In: Austral. J. of Basic and Applied Sciences, 2011; nr. 5 (12), p. 2947-2951.
2. Baki A. A., Hassany M., Gamal A., Zaky N. *Effect of HCV treatment on circulating pituitary hormones.* In: J. of Gastroenterol. And Hepatology Research, 2013; nr. 7, p. 683-686.
3. Bourlet T., Levy R., Maertens A., Tardy J.C., Grattard F., Cordonier H. et al. *Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception.* In: J. Clin. Microbiol., 2002; nr. 40, p. 3252-3255.
4. Debono E., Halfon P., Bourliere M., Gerolami-Santandrea V., Gastaldi M., Castellani P. et al. *Absence of hepatitis C genome in semen of infected men by polymerase chain reaction, branched DNA and in situ hybridization.* In: Liver, 2000; nr. 20, p. 257-261.

5. Derby C.A., Zilber S., Brambilla D., Morales K.H., McKinlay J.B. *Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study*. In: Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2006; nr. 65, p. 125-131.
6. Durazzo M., Premoli A., Di Bisceglie C., Bertagna A., Faga E., Biroli G. et al. *Alterations of seminal and hormonal parameters: an extrahepatic manifestation of HCV infection?* In: World J. Gastroenterol., 2006; nr. 12, p. 3073-3076.
7. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A., Menegazzo M., Barzon L. et al. *Spermviral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV*. In: J. of Reprod. Immunology, 2013; article in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.03.004>
8. Guyton A.C. *Fiziologie sub redacția Cârmaciu. W. B. "Saunders"*, București: Editura Medicală Amaltea, 1997.
9. Haider A., Gooren L.J., Padungtod P., Saad F. *Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate*. In: Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2010; nr. 118, p. 167-171.
10. Hofny E.R., Ali M.E., Taha E.A., Nafeh H.M., Sayed D.S., Abdel Azeem H.G. et al. *Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection*. In: Fertil. Steril., 2011; nr. 95, p. 2557-2559.
11. Huang J.M., Huang T.H., Qiu H.Y., Fang X.W., Zhuang T.G., Liu H.X. et al. *Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes*. In: World J. Gastroenterol., 2003; nr. 9, p. 736-740.
12. Kang X., Xie Q., Zhou X., Li F., Huang J., Liu D. et al. *Effects of hepatitis B virus S protein exposure on sperm membrane integrity and functions*. 2012; PLoS ONE 7, p. e33471.
13. Kapoor D., Malkin C.J., Channer K.S., Jones T.H. *Androgens, insulin resistance and vascular disease in men*. In: Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2005; nr. 63, p. 239-250.
14. Kharb S., Garg M.K., Puri P., Brar K.S., Pandit A. et al. *Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases*. In: Indian J. of Endocrinol. and Metabol., 2015, nr. 19, p. 89-94.
15. Kraus M.R., Schafer A., Bentink T., Scheurlen M., Weissbrich B. et al. *Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon – induced functional androgen deficiency or depression?* In: J. Endocrinol., 2005; nr. 185, p. 345-352.
16. Kupelian V., Chiu G.R., Araujo A.B., Williams R.E., Clark R.V., McKinlay J.B. *Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men*. In: Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2010; nr. 72, p. 527-533.
17. La Vignera S., Condorelli R.A., Vicari E., D'Agata R., Calogero A.E. *Sperm DNA damage in patients with chronic viral C hepatitis*. In: Eur. J. Intern. Med., 2012; nr. 23, p. e19-e24.
18. La Vignera S., Vicari E., Condorelli R.A., D'Agata R., Calogero A.E. *Male accessory gland infection and sperm parameters (review)*. In: Int. J. Androl., 2011; nr. 34, p. e330-e347.
19. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., Nyyssonen K., Tuomainen T.P., Valkonen V.P., Salonen R., Salonen J.T. *Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men*. In: Diabetes Care, 2004; nr. 27, p. 1036-1041.
20. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., Nyyssonen K., Tuomainen T.P., Salonen R., Rauramaa R., Salonen J.T. *Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study*. In: Eur. J. Endocrinol., 2003; nr. 149, p. 601-608.
21. Langfort J., Jagsz S., Dobrzyn P., Brzezinska Z., Klapcinska B., Galbo H., Gorski J. *Testosterone affects hormone-sensitive lipase (HSL) activity and lipid metabolism in the left ventricle*. In: Biochem. Biophys. Res. Commun., 2010; nr. 399, p. 670-676.
22. Levy R., Bourlet T., Maertens A., Salle B., Lornage J., Laurent J.L. et al. *Pregnancy after safe IVF with hepatitis C virus RNA-positive sperm*. In: Hum. Reprod., 2002; nr. 17, p. 2650-2653.
23. Lorusso F., Palmisano M., Chironna M., Vacca M., Masciandaro P., Bassi E. et al. *Impact of chronic viral diseases on semen parameters*. In: Andrologia, 2010; nr. 42, p. 121-126.
24. Maggio M. *Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006; nr. 91, p. 345-347.
25. Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D., Kapoor D., Channer K.S., Jones T.H. *The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004; nr. 89, p. 3313-3318.
26. Moretti E., Federico M.G., Giannerini V., Collodel G. *Sperm ultrastructure and meiotic segregation in a group of patients with chronic hepatitis B and C*. In: Andrologia, 2008; nr. 40, p. 286-291.
27. Nguyen H.V., Mollison L., Taylor T.W., Chubb S.A.P. et al. *Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon- $\alpha$  therapy*. In: Internal Medicine J., 2006; nr. 36 (6), p. 362-366.
28. Nicolaenco L., Jia Y., Wang C., Diaz-Arjonilla M., Yee J.K., French S.W. et al. *Testosterone replacement ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in castrated male rats*. In: Endocrinology, 2004; feb., nr. 155(2), p. 417-428.
29. Payer J., Baranova A. *The influence of testosterone on cardiovascular disease in men*. In: Vnitr. Lek., 2010; nr. 56, p. 702-708.
30. Pitteloud N., Hardin M., Dwyer A.A., Valassi E., Yialamas M., Elahi D., Hayes F.J. *Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005; nr. 90, p. 2636-2641.
31. Pitteloud N., Mootha V.K., Dwyer A.A., Hardin M., Lee H., Eriksson K.F., Tripathy D., Yialamas M., Groop L., Elahi D., Hayes F.J. *Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men*. In: Diabets Care, 2005; nr. 28, p. 1636-1642.
32. Qian W.P., Tan Y.Q., Chen Y., Peng Y., Li Z., Lu G.X. et al. *Rapid quantification of semen hepatitis B virus DNA by real-time polymerase chain reaction*. In: World J. Gastroenterol., 2005; nr. 11, p. 5385-5389.
33. Safarinejad M.R., Kolahi A.A., Iravani S. *Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis C*. In: BJU International, 2009, nr. 105, p. 79-86.
34. Seidell J.C., Bjorntorp P., Sjostrom L., Kvist H., Sannerstedt R. *Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels,*

- but negatively with testosterone levels.*  
In: Metabolism, 1990; nr. 39, p. 897-901.
35. Sunmi Kim, Hyuktal Kwon, Jn-Ho Park, Belong Cho, Donghee Kim et al. *A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease.* In: Gastroenterology, 2012; nr. 12(69), p. 2-8.
  36. Svartberg J., von Muhlen D., Sundsfjord J., Jorde R. *Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study.* In: Eur. J. Epidemiol., 2004; nr. 19, p. 657-663.
  37. Tsai E.C., Boyko E.J., Leonetti D.L., Fujimoto W.Y. *Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men.* In: Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2000; nr. 24 p. 485-491.
  38. Tsai E.C., Matsumoto A.M., Fujimoto W.Y., Boyko E.J. *Association of bioavailable, free and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat.* In: Diabets Care, 2004; nr. 27, p. 861-868.
  39. Vicari E., Arcoria D., Di Mauro C., Noto R., Noto Z., La Vignera S. *Sperm output in patients with primary infertility and hepatitis B or C virus; negative influence of HBV infection during concomitant varicocele.* In: Minerva Med., 2006; nr. 97, p. 65-77.
  40. Völzke H., Aumann N., Krebs A., Nauck M., Steveling A., Lerch M.M., Roskopf D., Wallaschofski H. *Hepatic steatosis is associated with low serum testosterone and high serum DHEAS levels in men.* In: Int. J. Androl., 2010; nr. 33, p. 45-53.
  41. WHO. *Draft action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2022.* 2013, 11 January. [http://www.who.int/nmt/events/2012/action\\_plan\\_20120726.pdf](http://www.who.int/nmt/events/2012/action_plan_20120726.pdf) (accessed 23 november2012).
  42. World Health Organization. *Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple.* New York, Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
  43. Zitzmann M. *Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome.* In: Nat. Rev. Endocrinol., 2009; nr. 5, p. 673-681.
  44. ВОЗ. *Основные показатели здоровья в Европейском регионе.* ВОЗ. 2013.

**Iulianna Lupașco,**

conferențiar cercetător, dr. med.,  
șef Laborator Gastroenterologie,  
USMF N. Testemițanu,  
Tel.: 022 205540, 079438946,  
E-mail: flowercat\_2004@yahoo.com