

Sexualitatea

O perspectivă
neconvențională

Dan Peretiianu
Mihaela Stanciu
Matei Pisoschi



Autori

Conf. Dr. Manole Cojocaru – medic primar Laborator Clinic, conferențiar la Facultatea de Medicină „Titu Maiorescu” a Universității „Spiru Haret”, București

Președinte al Societății române de Plasmaferază, fost Președinte al Societății de Laborator Clinic din România

Dr. Cătălin Gavrilă, medic primar medicină de familie, Centrul Medical „Sana” și „Sana Monitoring”, București

Ing. Șerban Moțoiu, consultant științific al Centrului Medical „Povernei”

Prof. Dr. Gelu Onose – medic primar Recuperare Medicală, Medicină Fizică și Balneologie, profesor și Șeful clinicii, Clinica Bagdazar-Arseni, Facultatea de Medicină „Carol Davila”, București

Președinte Co-Fondator al Societății Române de NeuroReabilitare, Președinte de Onoare Executiv al Societății Române de Medicină Fizică, de Recuperare, și Balneoclimatologie

Asistent Dana Oprea, Centrul Medical „Povernei”

Dr. Denis Păduraru – medic primar Medicină Sportivă, Institutul Național de Medicină Sportivă „Ioan Drăgan”, București

Dr. Dan Perețianu – medic primar Endocrinologie, Centrul Medical „Povernei” și „Centrul Medical „Sana”, București

Dr. Matei Pisoschi, medic primar Urologie, Spitalul CF 2, București

Dr. Aurelian Ranetti, medic primar Endocrinologie, Spitalul Militar Central „Carol Davila”, București, Șeful Departamentului de Endocrinologie

Dr. Adrian Sirbu, medic primar Reumatologie, Centrul Medical „Sana” și „Sana Monitoring”, București

Conf. Dr. Mihaela Stanciu – medic primar Endocrinologie, conferențiar la Catedra de Endocrinologie a Facultății de Medicină „Victor Papilian” a Universității „Lucian Blaga”, Sibiu

Cuprins

Cuvînt-înainte	xii
----------------------	-----

Prolog (Dan Perețianu)	1
-------------------------------------	----------

Idei vechi devenite actuale despre dimorfismul sexual
Speranța de viață a femeilor este mai mare decât aceea a bărbaților

1. Factorul educație sau cultural	1	3. Factorul genetic	4
2. Factorul hormonal	2	4. Bibliografie	4

Capitolul 1 (Dan Perețianu)	5
--	----------

Hormonii sexuali și colesterolul
Reconsiderarea unui compus prea mult blamat

1. Steroidogeneza. Istorie și evoluție	5	3. Alte aspecte legate de colesterolul intracelular și membranar	13
1.1. Structura biochimică a colesterolului	6	3.1. Colesterolul și procesul de fertilizare.....	13
1.2. Căile metabolice ale colesterolului.....	7	3.2. Colesterolul și legarea virusurilor.....	13
1.2.1. Formarea colesterolului intracelular	7	4. Colesterolul și hormonii	15
1.2.2. Legături între colesterolul intracelular și boli cu acumulare de colesterol intracelular.....	8	4.1. Hormonii esențiali vieții și esențiali speciei	15
1.2.3. Paradoxul colesterolului din plăcile aterosclerozei... 8		4.2. Colesterolul, hormonii și relația cu cancerul sex-dependent	15
1.3. Colesterolul și hormonii sexuali – privire istorică evolutivă.....	9	4.2.1. Acțiuni ale 27-hidroxi-colesterolului.....	17
2. Cel mai important rol al colesterolului intracelular – funcționarea creierului	11	4.2.2. Un SERM de viitor – raloxifenu	18
		4.2.2.1. Obezitatea de post-menopauză și raloxifenu	18
		4.2.2.2. Osteoporoza de menopauză și raloxifenu.....	18
		4.2.2.3. Menopauza, cogniția și raloxifenu	19
		5. Bibliografie	19

Capitolul 2 (Dan Perețianu)	21
--	-----------

Consensul celor 6 sexe
De la biochimie la comportament

1. Introducere. Normalul în biologie	21	3. Comportamentul sexual	33
2. Consensul celor 6 sexe	21	3.1. Dorița sau libidoul.....	33
2.1. Nivelul unu al sexualizării: sexul cromozomial.....	23	3.1.1. Tulburări de libidou	34
2.2. Nivelul doi al sexualizării: sexul gonadal.....	25	3.2. Orientarea sexuală	34
2.2.1. Formarea testiculului și a celulelor sale.....	25	3.2.1. Tulburările orientării masculine	34
2.2.2. Controlul hipofizar al secreției testiculare.....	26	3.2.1.1. Argumente ale teoriei hormonale a homosexualității	37
2.2.3. Rolul testosteronului intrafetal în consensul sexual.....	27	3.2.1.2. Cauze biologice ale homosexualității	41
2.2.4. Alte acțiuni hormonale ale testiculului	28	3.2.1.3. Orientarea sexuală a pacienților hipoandrogenici.....	43
2.3. Nivelul trei și patru al sexualizării: organele genitale interne și externe.....	29	3.2.2. Tulburările orientării feminine.....	43
2.4. Nivelul al cincilea al sexualizării: sexul neurocomportamental.....	31	3.2.2.1. Hiperplazia de corticosuprarenală	44
2.5. Nivelul al șaselea de sexualizare: sexul pubertar	32	3.2.2.2. Administrarea de dietilstilbestrol.....	44
		3.2.2.3. Sindromul Turner	44
		3.2.3. Concluzii	44

3.3. Tulburări ale identității de sex/gen.....	44	4.1. Sindromul Klinefelter, cu variante	47
3.3.1. Tulburări ale identității masculine.....	45	4.2. Deficitul de aromatază	48
3.3.2. Tulburări ale identității feminine.....	45	4.3. Deficitul de receptori estrogenici.....	48
4. Modificări izolate ale sexului pubertar.....	47	5. Bibliografie.....	48

Capitolul 3 (Dan Perețianu, Matei Pisoschi)

51

Tulburările sexualității masculine

1. Clasificări ale tulburărilor sexuale ale sexului masculin.....	51	4. Tulburările de ejaculare.....	78
1.1. Clasificări legate de aspecte analitice.....	51	4.1. Mecanismele fiziologice ale ejaculării	78
1.2. Clasificarea fiziopatologică a tulburărilor sexuale în funcție de componentele sexului.....	51	4.1.1. Arcul reflex nervos.....	78
1.3. Clasificarea sintetică – sindromală.....	52	4.1.2. Reglare neuroendocrină.....	79
2. Tulburările libidoului	52	4.1.2.1. Neurotransmițători periferici	80
2.1. Definiție	52	4.1.2.2. Relații centrale neuro-endocrine.....	80
2.2. Testosteronul.....	53	4.2. Ejacularea precoce.....	80
2.3. Fiziopatologie.....	54	4.2.1. Definiții și clasificări	80
2.3.1. Scăderea nivelului circulant și a acțiunii testosteronului.....	54	4.2.2. Prevalența.....	82
2.3.2. Deficitul de aromatază.....	54	4.2.3. Fiziopatologie.....	82
2.3.3. Inducerea unui libido scăzut.....	54	4.2.3.1. Ejacularea precoce secundară.....	82
2.4. Manifestările clinice ale scăderii testosteronului	54	4.2.3.2. Ejacularea precoce primară	82
2.5. Tratament	55	4.2.3.3. Abordarea biologică a fiziopatologiei ejaculării precoce	82
3. Tulburările de erecție.....	56	4.2.4. Terapia ejaculării precoce.....	84
3.1. Disfuncția erectilă.....	56	4.2.4.1. Terapii comportamentale și psihoterapice	84
3.1.1. Definiție	56	4.2.4.2. Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI).....	85
3.1.2. Anatomie și fiziologie a penisului	56	4.2.4.3. Inhibitori de receptori de recaptare pentru noradrenalină și serotonină (SNRI).....	85
3.1.2.1. Anatomia funcțională a penisului	56	4.2.4.4. Inhibitorii de 5 fosfo-diestereză	85
3.1.2.2. Date de biochimie și fiziologia erecției	56	4.2.4.5. ICI cu substanțe vasoactive.....	86
3.1.3. Prevalența disfuncției erectile.....	59	4.2.4.6. Magneziul.....	86
3.1.4. Etiologie.....	59	4.2.4.7. Agenți simpatolitici și alfablocanți orali.....	86
3.1.5. Diagnostic.....	61	4.2.4.8. Agenți locali percutanați.....	86
3.1.5.1. Cuantificarea disfuncției erectile	61	4.2.4.9. Fizioterapia plafonului pelvic.....	86
3.1.5.2. Recunoașterea cauzelor disfuncției erectile... ..	61	4.2.4.10. Acupunctura	86
3.1.6. Forme clinice	62	4.2.4.11. Fitoterapia	86
3.1.7. Terapia disfuncției erectile	62	4.2.5. Concluzii și ipoteze noi.....	87
3.1.7.1. Inhibitorii de 5-fosfodiesterază.....	62	4.3. Ejacularea tardivă, anejacularea și ejacularea inhibată	87
3.1.7.2. Alte medicamente în terapia orală a disfuncției erectile.....	69	4.3.1. Definiții și clasificări	87
3.1.7.3. Injecții intracavernoză (ICI).....	71	4.3.2. Forme clinice.....	87
3.1.7.4. Terapia MUSE.....	73	4.3.3. Terapia	87
3.1.7.5. Topice locale cu acțiune presupus vasodilatatoare	74	4.4. Ejacularea retrogradă.....	88
3.1.7.6. Aparate de constricție peniană (vacuum devices).....	74	4.5. Ejacularea dureroasă.....	88
3.1.7.7. Terapia cu ultrasunete – Shockwave therapy (SWT)	74	5. Tulburările de orgasm.....	88
3.1.7.8. Terapii chirurgicale.....	75	5.1. Fiziologia orgasmului.....	88
3.1.7.9. Alte terapii de avangardă	75	5.1.1. Definiție	88
3.1.7.10. Terapii naturiste.....	76	5.1.2. Arii neuronale activate de orgasm	88
3.2. Priapismul	77	5.1.3. Rolul oxitocinei în orgasm	89
3.2.1. Definiție.....	77	5.1.3.1. Cîteva noțiuni de terminologie	89
3.2.2. Forme clinice	77	5.1.3.2. Acțiuni ale oxitocinei	89
3.2.2.1. Forme clinice simptomatice	77	5.1.3.3. Oxitocina în obezitate.....	90
3.2.2.2. Forme clinice etiologice.....	77	5.1.3.4. Relația oxitocină – testosteron	90
3.2.3. Terapie	77	5.1.3.5. Receptorii pentru oxitocină. Rolul nucleului accumbens	91
3.3. Ereecția dureroasă	78	5.2. Hipo-orgasmia și anorgasmia.....	91
		5.2.1. Definiție.....	91
		5.2.2. Tratamentul hipo-orgasmiei/anorgasmiei cu oxitocină.....	92

5.3. Hiperorgasmia.....	92	6.3.3. Traumatisme ale penisului.....	96
5.4. Sindromul de postorgasm.....	92	6.3.4. Boala Peyronie sau curbatura penisului.....	96
6. Tulburări de aspect ale organelor sexuale		6.3.4.1. Manifestări clinice.....	96
externe.....	93	6.3.4.2. Aspecte imuno-biologice.....	96
6.1. Leziuni congenitale: pseudohermafroditismul.....	93	6.3.4.3. Terapie.....	97
6.2. Întârzierea apariției pubertății.....	93	6.4. Modificări ale scrotului.....	97
6.3. Tulburări legate de aspectul penisului.....	94	6.4.1. Lipsa scrotului.....	97
6.3.1. Tulburări legate de lungimea penisului.....	94	6.4.2. Căderea scrotului: varicocele, hidrocele.....	98
6.3.1.1. Motive de consultație legate de lungimea		6.5. Adipo-ginecomastie.....	98
penisului.....	94	7. Tulburări ale identității de sex masculin.....	98
6.3.1.2. Lungimea normală a penisului în erecție.....	94	8. Infertilitatea bărbatului.....	98
6.3.1.3. Terapie de lungire a penisului.....	95	9. Bibliografie.....	99
6.3.2. <i>Congenital buried penis</i>	96		

Capitolul 4 (Dan Perețianu, Matei Pîscochi)

113

Terapia cu testosteron

1. Introducere.....	113	6.1. Legat de momentul reinjecției – de dorit cât	
1.1. Acțiunile fiziologice ale testosteronului.....	113	mai personalizat.....	125
1.2. Sfaturi-cheie.....	114	6.2. Legat de diagnosticul de hipogonadism prin	
1.3. Formele farmacologice de testosteron.....	114	testosteronemie – coroborarea cu clinica este necesară ...	126
2. Indicații.....	115	6.3. Pledoarie pentru dozarea testosteronului	
3. Contraindicații.....	116	total vs testosteronul liber.....	127
4. Efectele secundare.....	117	6.4. Pledoarie pentru administrarea de testosteron	
4.1. Alopecia androgenică.....	117	la bolnavii cu risc cardiovascular și ca anti-aging.....	130
5. Experiența personală.....	118	6.4.1. Date din literatură.....	130
5.1. Preparatul medicamentos.....	118	6.4.2. Interpretarea datelor pacienților noștri.....	134
5.2. Diagnosticul de hipogonadism.....	118	6.5. Legat de cancerul de prostată și posibilitatea	
5.3. Pacienții.....	119	de a administra testosteron în cancerul de prostată.....	134
5.4. Aprecierea volumului prostatic.....	119	6.5.1. Testosteronemia în cancerul de prostată.....	134
5.5. PSA.....	119	6.5.2. Prevalența cancerului de prostată sub terapia	
5.6. Diagnosticul pacienților.....	119	cu testosteron.....	134
5.7. Evoluția volumului prostatic.....	121	6.5.3. Evoluția pacienților cu cancer de prostată	
5.8. Evoluția PSA.....	123	sub tratament cu testosteron.....	135
5.9. Eficacitatea injectării de testosteron.....	124	6.5.4. Mecanisme fiziopatologice legate de testosteron	
5.10. Alte observații.....	124	în cancerul de prostată.....	135
5.10.1. Decesul asociat tratamentului.....	124	6.5.4.1. Fenomenul de <i>upregulation</i>	135
5.10.2. Efectul asupra sînilor.....	125	6.5.4.2. Teoria saturării cu androgeni.....	136
6. Problematici și dispute legate de administrarea		6.5.5. Observații personale.....	136
de testosteron.....	125	6.6. Fereastra terapeutică.....	136
		7. Concluzii.....	136
		8. Bibliografie.....	137

Capitolul 5 (Dan Perețianu, Gelu Onose)

141

Modificările hormonilor sexuali și ale sexualității în unele boli autoimune

1. Prolog.....	141	3.2.1. Poliartrita reumatoidă.....	146
2. Efecte ale hormonilor sexuali asupra		3.2.1.1. Metabolismul estrogenilor.....	146
sistemului imun.....	141	3.2.1.2. Metabolismul androgenilor.....	146
2.1. Hormonii steroizi. Mecanisme de acțiune.....	141	3.2.1.3. Raportul androgeni/estrogeni.....	149
2.1.1. Estrogenii.....	142	3.2.1.4. Prolactina.....	149
2.1.2. Progesteronul.....	143	3.2.1.5. Corelații imuno-hormonale.....	150
2.1.3. Androgenii.....	145	3.2.2. Lupusul eritematos sistemic.....	150
2.2. Alți hormoni cu rol în autoimunitate și sex.....	145	3.2.2.1. Metabolismul estrogenilor.....	151
3. Modificări ale hormonilor sexuali.		3.2.2.2. Metabolismul progesteronului.....	151
Studii clinice.....	146	3.2.2.3. Metabolismul androgenilor.....	151
3.1. Introducere.....	146	3.2.2.4. Raportul androgeni/estrogeni.....	152
3.2. Analiza modificărilor hormonale în unele		3.2.2.5. Corelații imuno-hormonale.....	152
boli imune.....	146		

3.2.3. Sclerodermia, polimiozita, boala Sharp, boala Sjögren, vasculite	153	5.2. Terapie cu androgeni la bolnavii cu diferite boli autoimune.....	166
3.2.3.1. Modificări ale hormonilor sexuali	153	5.2.1. Poliartrita reumatoidă	166
3.2.3.2. Hormonii hipofizari	153	5.2.1.1. Argumente pentru introducerea terapiei cu testosteron la bolnavii cu poliartrită reumatoidă	166
3.2.3.3. Corelații imuno-hormonale.....	153	5.2.2. Lupusul eritematos, crioglobulinemia esențială și polimiozita	167
4. Dimorfismul sexual în exprimarea imuno-inflamatorie în unele boli autoimune	155	5.3. Terapie cu hormon corionic gonadotropic.....	167
4.1. Diferențe în exprimarea testelor biologice	155	5.4. Efecte induse de tamoxifen.....	168
4.2. Grilele de analiză integrativă a axelor gonadice-sexuale la femei și la bărbați	156	5.5. Concluzii asupra terapiei sexoide în unele boli imune	168
4.3. Analiza scorurilor imuno-inflamatorii în unele boli imune/autoimune	163	5. Modificări ale comportamentului sexual la bolnavii cu boli imune sistemice.....	171
4.4. Implicații patogenice	164	5.1. Comportamentul sexual la femei.....	171
4.4.1. Legate de hipoandrogenism	164	5.2. Comportamentul sexual la bărbați.....	171
4.4.2. Legate de hiperestrogenism.....	165	5.3. Corelații între libidou și orgasm	171
5. Evoluția parametrilor imuni post-tratament hormonal	165	7. Bibliografie	172
5.1. Introducere	165		

Capitolul 6 (Mihaela Stanciu, Dan Perețianu)

175

Tulburările sexualității feminine

1. Introducere	175	3.3. Fiziopatologie.....	182
2. Fiziologia actului sexual la femeie	175	3.3.1. Diminuarea dorinței sexuale.....	183
2.1. Definiții	175	3.3.2. Tulburarea excitabilității sexuale.....	183
2.1.1. Dorința.....	175	3.3.3. Tulburări ale penetrării în relație cu peretele pelvian.....	184
2.1.2. Excitația.....	176	3.3.4. Tulburările de orgasm	184
2.1.3. Lubrifierea vaginului și intromisiunea	176	3.4. Semiologie.....	184
2.1.3.1. Vaginul	176	3.4.1. Definiție.....	184
2.1.3.2. Vulva.....	177	3.4.2. Semiologia disfuncției legate de libidou, de interesul sexual.....	184
2.1.3.3. Clitorisul și spațiul interlabial	177	3.4.3. Semiologia tulburării orgasmice.....	186
2.1.3.4. Structurile neurovasculare sexuale feminine.....	177	3.4.4. Semiologia tulburării de tip durere genito-pelviană. Tulburări de penetrare	186
2.1.4. Orgasmul	177	3.5. Tratament	187
2.2. Modele ale actului sexual feminin	178	3.5.1. Tratamentul libidoului și al excitației	187
2.3. Mecanisme fiziologice ale orgasmului feminin.....	180	3.5.1.1. Androgenii	187
2.3.1. Orgasmul clitoridian vs orgasmul vaginal.....	180	3.5.1.2. Alte mijloace terapeutice pentru creșterea libidoului.....	188
2.3.2. Frecvența și durata.....	180	3.5.2. Tratamentul vaginismului și al penetrării dureroase	188
2.3.3. Modificările organelor genitale și somatice la femeie în orgasm	181	3.5.3. Tratamentul deficitului de orgasm.....	188
3. Disfuncția sexuală la femei	181	3.6. Considerații speciale.....	189
3.1. Definiție.....	181	3.6.1. Menopauza.....	189
3.2. Etiologie	181	3.6.2. Detresa sexuală fără disfuncție sexuală	189
3.2.1. Boli cronice	181	4. Bibliografie	190
3.2.2. Menopauza	181		
3.2.3. Medicamente.....	182	1.2.2. Receptorii membranari	195
3.2.4. Factori psihologici, sociali și culturali	182	1.3. Acțiuni ale estrogenilor	195

Capitolul 7 (Dan Perețianu, Mihaela Stanciu)

192

Menopauza, estrogenii și terapia cu hormoni sexuali

1. Estrogenii. Fiziologie și biochimie	192	1.2.2. Receptorii membranari	195
1.1. Structură biochimică.....	192	1.3. Acțiuni ale estrogenilor	195
1.1.1. Estradiolul.....	192	1.3.1. Efectele estrogenilor la nivelul uterului.....	195
1.1.2. Estrona	192	1.3.1.1. Faza estrogenică.....	195
1.1.3. Estriolul.....	194	1.3.1.2. Faza progesteronică	196
1.1.4. Estetrolul.....	194	1.3.2. Efecte ale estrogenilor la nivel osos	196
1.2. Receptorii pentru estrogeni (estradiol)	194	1.3.3. Efecte ale estrogenilor la nivel vascular	197
1.2.1. Receptorii nucleari	194	1.3.4. Efecte ale estrogenilor la nivelul intestinului și aparatului digestiv	198

1.3.5. Efecte ale estrogenilor la nivelul sistemului nervos	198	4.2.4. Indicație – depresia	210
1.3.6. Efecte ale estrogenilor la nivelul mucoaselor	201	4.2.5. Contraindicația – accidentele vasculare în antecedente, în special venoase.....	210
1.3.7. Rolul estrogenilor în reglarea metabolismului glucozei	201	4.2.6. Indicația – lipsa libidoului și a satisfacției sexuale.....	210
1.3.8. Rolul estrogenilor la nivelul pielii	201	4.2.7. Indicația – osteoporoza	211
2. Estrogenii. Fiziopatologie	201	4.2.8. Indicația – obezitatea	212
2.1. Definiții și nomenclatură	201	4.2.9. Indicație – migrena	213
2.2. Definirea menopauzei din punct de vedere fiziopatologic	201	4.2.10. Indicație – durerile de sîni	213
2.2.1. Menopauza între semn și sindrom	201	4.2.11. Indicație – prevenția infarctului de miocard și scăderea mortalității.....	213
2.2.2. Argumentul empiric	202	4.2.12. Indicație – creșterea capacității auditive	214
2.2.3. Comparația menopauză – andropauză	204	4.2.13. Indicație – profilaxia steatozei hepatice	214
3. Analiza studiului WHI.....	205	4.2.14. Indicație – covid-19 – scăderea mortalității.....	214
3.1. De unde a plecat controversa: rezultatele au infirmat obiectivele.....	205	4.3. Tipuri de hormoni de folosit la menopauză.....	214
3.2. Rezultatele studiului WHI.....	205	4.3.1. Principii	214
3.2.1. Bolile cardiovasculare, estrogenii și lipsa de magneziu	205	4.3.2. Estrogenii <i>per os</i>	215
3.2.2. Cancerul de sîn	206	4.3.2.1. Progestative asociate	215
3.2.3. Cancerul de ovar	208	4.3.2.2. Doze.....	216
3.2.4. Cancerul uterin	208	4.3.2.3. Asocierea unui antitrombotic.....	217
3.2.5. Analize în timp ale grupelor de femei din Studiul WHI	208	4.3.3. Estrogenii intravaginali	217
4. Tratatul cu hormoni (predominant estrogeni) la menopauză	209	4.3.4. Estrogenii transdermici.....	218
4.1. Principii	209	4.3.5. SERM	218
4.2. Indicația terapeutică	209	4.3.6. Androgenii în menopauză.....	218
4.2.1. Indicația – simptomatologia vegetativă.....	209	4.3.7. Fitoestrogenii.....	219
4.2.2. Indicația – atrofia genitală.....	209	4.4. Momentul ales pentru inițierea terapiei	221
4.2.3. Indicație – cogniția și memoria	209	5. În loc de concluzii.....	221
		6. Bibliografie	222

Capitolul 8 (Dan Perețianu, Denis Păduraru)

227

Hormonii, inclusiv cei sexuali, și efortul fizic și sportiv

1. Introducere	227	3.4.1.2. Dihidrotosteronul	231
2. Mecanisme energetice hormono-dependente în efortul fizic și sportiv	227	3.4.1.3. DHEA și DHEAS	231
3. Hormonii folosiți în efortul fizic.....	228	3.4.1.4. Steroizii anabolizanți de tip androgenic.....	231
3.1. Hormonii hipofizari	228	3.4.1.5. Precursori de androgeni.....	232
3.1.1. Hormonul somatotrop și IGF-1.....	228	3.4.1.6. Modulatori selectivi de receptori de androgeni	232
3.1.2. Gonadotropii.....	229	3.4.2. Estrogenii	232
3.2. Hormonii suprarenalei.....	229	3.4.2.1. Derivații de estradiol.....	232
3.2.1. Cortizolul și glucocorticoizii	229	3.4.2.2. Antagoniștii estrogenici și SERM	233
3.2.2. Aldosteronul și mineralocorticoizii.....	230	3.4.2.3. Inhibitorii de aromatază.....	233
3.2.3. Catecolaminele.....	230	3.5. Eritropoietina	234
3.3. Insulina și glucagonul.....	230	3.6. Hormonii adipocitari	234
3.4. Hormonii sexuali și derivați	230	3.7. Hormonii tiroidieni	234
3.4.1. Androgenii	230	3.8. Parathormonul (PTH) și homeostazia calcică.....	234
3.4.1.1. Testosteronul	230	4. Bibliografie	235

Capitolul 9 (Dan Perețianu)

239

Formele atractivității și frumuseții feminine în foame și foamete. Privire istorico-artistică și coroborare cu stilul de alimentație

1. Introducere	239	3.1.1. Datele observaționale	240
2. Premise	239	3.1.2. Aprecierea raportului talie/sold	240
3. Elemente de analiză.....	240	3.2. Analiza perioadelor istorice de foamete	240
3.1. Analiza operelor de artă.....	240	3.3. Analiza modului de alimentație	240

4. Criteriul de atractivitate nu diferă în timp și nu se modifică în foamete	240
4.1. Raportul talie/șold.....	240
4.2. Perioadele de foamete.....	242
5. Problematici și controversate	243
5.1. Referitoare la metodologie.....	243
5.2. Referitoare la valoarea de reprezentativitate	243
5.3. Normalul în biologie.....	244
6. Discuții pe marginea istoriei nutriționale a reprezentărilor artistice	244
6.1. Statuetele Venus din Europa preistorică.....	244
6.2. Mesopotamia și Asia Mică extrem de vechi	245
6.3. Civilizația danubiano-pontică	246
6.4. Babilonia și Asiria	248
6.5. Egiptul Antic.....	249
6.6. Mediterana minoică, etruscă și greacă antică.....	250
6.7. Epoca elenistică.....	252
6.8. Evul Mediu.....	253
6.8.1. Asia	253
6.8.2. Bizanțul	253
6.8.3. Egiptul copt.....	253
6.8.4. Evul Mediu târziu.....	254
6.9. Renașterea europeană.....	254
6.9.1. Renașterea italiană.....	254
6.9.2. Renașterea germană.....	257
6.10. Post-renascentismul și Clasicismul.....	258
6.11. Epoca revoluțiilor europene	260
6.12. Epoca modernă în Europa.....	262
6.13. România modernă	263
6.14. Primul Război Mondial – preparative și urmări	264
6.15. Modelele contemporane și anorexice.....	267
7. Unele aspecte cultural-etnice	268
8. Concluzii	269
9. Bibliografie	269

Capitolul 10 (Dan Perețianu)

272

O analiză a homosexualității masculine la artiști.
Sînt homosexualii mai artiști decît heterosexuali?

1. Introducere	272
2. Analiza	273
2.1. Alegerea regiunii și a intervalului de timp.....	273
2.2. Diferențierea dintre artiști și non-artiști	273
2.3. Cercetarea datelor existente despre orientarea sexuală.....	273
2.4. Analiza demografică a regiunii Toscana în anii Renașterii	274
3. Observațiile rezultate după analiză	274
3.1. Numărul de personalități luate în analiză	274
3.2. Numărul populației în acele vremuri în regiunea Toscana.....	301
4. Probleme de metodologia analizei	303
4.1. Diferența artist/non-artist în Renaștere	303
4.2. Despre alegerea subiectivă a diferenței dintre homosexual-heterosexual prin intermediul reprezentării picturale/sculpturale	303
5. Amploarea homosexualității în Renaștere	305
5.1. Prevalență crescută.....	305
5.2. Cauze ale prevalenței crescute a homosexualității în Renaștere	305
5.2.1. Cauzele sociale au fost puse pe seama segregării sexuale	305
5.2.1.1. Homosexualitatea nu are legătură cu scăderea populației (eventual prin ciumă).....	305
5.2.1.2. Homosexualitatea nu are legătură cu momentul căsătoriei	306
5.2.2. Cauzele biologice.....	306
5.2.2.1. Foamea și foametea	306
5.2.2.2. Tipul alimentației	309
5.2.2.3. Stresul.....	310
6. Concluzii	311
7. Bibliografie	311

Epilog (Dan Perețianu, Mihaela Stanciu, Manole Cojocaru)

314

Impactul virusului SARS-CoV-2 asupra sexului, hormonilor sexuali și sistemului endocrin în ansamblu

1. Patogenie virală SARS-CoV-2	314
1.1. Date generale.....	314
1.2. Legarea SARS-CoV-2 de celulele endocrine	317
2. Sinteză a efectelor covid-19 asupra sistemului endocrin	317
3. Hipofiza	320
3.1. Afectarea axelor hipofizo-hipotalamice.....	320
3.1.1. Afectarea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene.....	320
3.1.2. Axa hipotalamo-hipofizo-tiroidiană.....	321
3.1.3. Axa prolactinică	322
3.1.4. Hormonul antidiuretic	323
3.2. Considerații de management la pacienții cu o boală hipofizară preexistentă	323
4. Suprarenalele	324
4.1. Efectele SARS-CoV-2 asupra suprarenalelor	324
4.2. Analiza morfopatologică	324
4.3. Covid-19 și insuficiența suprarenală preexistentă	324
4.4. Covid-19 și insuficiența corticosteroidă dependentă de o boală critică.....	325
4.5. Covid-19 și sindromul Cushing	325
4.6. Covid-19, feocromocitomul și paragangliomul	326
4.7. Rolul tratamentelor corticoide în susținerea vieții	326
5. Tiroida	327
5.1. Afectarea tiroidiană în SARS-CoV-2	327
5.1.1. Leziuni morfopatologice.....	327
5.1.2. Modificări funcționale	327
5.2. Considerații referitoare la managementul afecțiunilor tiroidiene preexistente	328
5.3. Tiroidita virală cu SARS-CoV-2	328
6. Pancreasul	331
6.1. Afectarea pancreatică în SARS-CoV-2	331

6.2. Diabetul zaharat și homeostazia glucozei.....	332	9.3. Transmiterea pe cale sexuală a covid-19	338
6.3. Pancreatita.....	334	9.4. Considerații de management al hipogonadismului	
6.4. Obezitatea	334	preexistent.....	338
7. Paratiroida	336	9.5. Este hipogonadismul masculin cauză de agravare	
7.1. Considerații de management al unei boli		a covid-19?	339
paratiroidiene preexistente	336	9.6. Disfuncția erectilă generată de covid-19	339
8. Vitamina D și hormonul D.....	336	9.7. Efectul vaccinării de tip RNA asupra	
8.1. Scurtă incursiune în terminologia		spermatogenezei	340
fiziologică	336	9.8. Efectul SARS-CoV-2 și al vaccinării asupra	
8.2. Deficitul de hormon D și covid-19	336	funcției ovarului	340
8.2.1. Administrarea vitaminei D. Doze		9.9. Covid la pacientele cu ovare polichistice.....	340
de administrat	337	10. Concluzii	341
9. Gonadele	338	Bibliografie.....	341
9.1. Celulele gonadale și receptorii pentru ACE2	338		
9.2. Orhita (orhiepididimita) clinică.....	338		

Addenda 1 (Dan Perețianu, Adrian Sîrbu, Cătălin Gavrilă, Dana Cristina Oprea, Șerban Moțoiu, Aurelian Ranetti) **345**

Sexul feminin, osteoporoza, vîrstniciei și Trabecular Bone Score

1. Diagnosticul osteoporozei	345	4.5.1.1. Scăderea înălțimii pe grupe de vîrstă	
2. Riscul de fractură	346	și sexe	355
3. Scorul osului trabecular.....	347	4.5.2. Corelații între scăderea înălțimii și valorile	
4. Cercetarea personală.....	348	DEXA.....	357
4.1. Scop.....	348	5. Explicația logică a modificărilor observate	357
4.2. Material și metodă.....	348	6. Medicamente care ameliorează scorul osului	
4.2.1. Aparatura și softul.....	348	trabecular	358
4.2.2. Analiza scorurilor T	348	7. Sportul și TBS.....	360
4.2.3. Analiza statistică.....	349	8. Modificarea de explorare a FRAX	360
4.3. Pacienții.....	350	9. Implantul dentar, calitatea osului și TBS.....	362
4.4. Rezultate corelative între TBS și DMO	350	9.1. Aprecieri generale	362
4.5. Pierderea de înălțime este mai corelativă cu TBS		9.2. Relații între mandibulă/maxilar și osul trabecular ...	362
față de DMO.....	353	10. Concluzii	363
4.5.1. Scăderea înălțimii.....	355	11. Bibliografie	363

Addenda 2 (Dan Perețianu, Manole Cojocaru, Denis Păduraru) **365**

Homo sapiens s-a născut lîngă apă. Relația nutriție-sex-evoluție

Bibliografie.....	371
--------------------------	------------

Cuvînt-înainte

De-a lungul a 50 de carieră, începută ca student în 1971, am fost foarte apropiat de cercetarea clinică și de înțelegerea mecanismelor fiziopatologice care generează boala. Am fost membru în cercurile studențești de medicină internă (coordonat de doamna dr. Simona Vlădăreanu), endocrinologie (coordonatori conf. dr. Constantin Eșanu și dna biolog Iulia Kleps) și fiziopatologie (coordonator prof. Marcel Saragea). În Facultate am fost coleg cu conf. dr. Manole Cojocar, cu care de-a lungul timpului am scris numeroase materiale, inclusiv în acest volum, și cu prof. Călin Giurcăneanu, cu care am scris de asemeni numeroase alte articole și capitole în cărțile noastre comune, printre care și capitolul de dermatologie din *Tratatul de Imunologie* (Editura ALL, 1996).

În cadrul pregătirii pentru *Lucrarea de Diplomă* (1977), pe tema autoimunității în ateroscleroză (coordonator principal prof. Victor Ciobanu, coordonator secundar dr. Victor Lotreanu) am avut privilegiul de a îl cunoaște pe primul autor ale unei cărți de autoimunitate în limba română, prof. Corneliu Zeană, cu care am rămas în relații profesionale și acum.

În calitate de secundar în endocrinologie, la Institutul C.I. Parhon, am participat la cercetările efectuate de dr. Dumitru Belloiu și dr. Mihai Drăgușanu, în Secția de Endocrinologie Metabolică. Tot în cadrul Institutului, conf. Eșanu și prof. Tudor Stoica mi-au oferit șansa de a participa la pregătirea studenților în Medicină din anii 5. Astfel că timp de 4 ani am fost echivalent de asistent preparator. Unii din studenții mei de atunci sînt acum profesori universitari la Facultatea din București. Cu mulți din ei am scris numeroase articole și capitole de carte, din numeroasele tratate și monografii apărute de-a lungul timpului. Printre ei, prof. Mircea Diculescu, prof. Cătălina Poiană, conf. dr. Daniel Grigorie.

În cadrul Institutului am scris primele articole științifice în revista *Română de Endocrinologie*, și cu ajutorul dr. Dinu Popovici. Tot atunci am re-început colaborarea extrem de fructuoasă cu prof. Marcel Saragea, cu care am scris 5 tratate (3 de fiziopatologie – 1985, 1987, 1994, și 2 de imunologie – 1996, 1998, ultimele la Editura ALL), și cu prof. Ștefan Milcu, urmașul lui Parhon, care mi-a fost și îndrumător al Tezei de Doctorat, cu un subiect extrem de incitant: rolul hormonilor sexuali în autoimunitate. De atunci și preocuparea pentru hormonii sexuali și pentru situațiile lor fiziopatologice, descrise și în această carte. În plus, Acad. Milcu mi-a oferit poziția de coordonator al volumului 1, editat sub redacția sa, în *Tratatul de Endocrinologie Clinică* (Editura Academiei, 1992).

La elaborarea metodologiei din Teza de Doctorat am colaborat extrem de strîns cu colegul meu, actualmente prof.

dr. Gelu Onose, mai ales în problematica abordată și acum, de cuantificare a tulburărilor reumatologice și a hormonilor sexuali. Cu dr. Onose am scris peste 10 capitole de carte în „Imunoendocrinologie în boli de colagen și osteoporoză.” (D. Perețianu, D. Grigorie, G. Onose (eds.), Editura Academiei Române, București, 2002) și în „Echilibrul energetic și obezitatea.” Perețianu D., Poiană C., Onose G (eds.). Editura ALL, București, 2009.

Pasionat de același aspect a fost și prof. Marian Bistriceanu, șeful catedrei de Endocrinologie de la Facultatea din Craiova, cu care am scris o mică monografie de imunologie și relații endocrino-imune, în 1993, și la a cărei monografie din 2055, am realizat 2 capitole, de boli renale și boli osoase. În plus, prof. Bistriceanu a contribuit la capitolul de imunopatologie endocrină din *Tratatul de Imunologie* din 1996 (Editura ALL).

De-a lungul acestor mulți ani de medicină și cercetare, am participat la elaborarea a peste 200 de capitole de carte, și la peste 300 de articole științifice. Cele mai multe articole, mai ales în ultimii 10 ani, au fost publicate în două jurnale medicale românești de prestigiu: *Viața Medicală* (redactor șef Dan Dumitru Mihalache) și *Medica Academica* (redactor șef Delia Budurca). La aceste două jurnale și reviste românești am publicat numeroase din datele pe care le-am preluat și în această monografie (datele se regăsesc în capitolele de bibliografie).

Colaborarea cu conf. dr. Mihaela Stanciu este și ea destul de veche, pe vremea cînd domnia sa era asistent la prof. Gheorghe Totoianu (fost șef de Catedră la Sibiu), cu care am colaborat încă de pe vremea cînd domnia sa era asistent la Tîrgu Mureș (1984), la catedra prof. Vasilescu. Mai nouă este colaborarea cu dr. Pisoschi, cu care am scris prima comunicare despre prostată și testosteron la *Congresul Asociației Române de Medicină Sexuală* din 2012 de la București. Cu doamna conf. Stanciu, alături de conf. Cojocar, am scris și primul articol românesc despre influența Sars-CoV 2 în endocrinologie, preluat și în acest volum. Tot cu dna conf. Stanciu am realizat, alături de dna prof. Aurora Miloș, din Timișoara, ultimul volum de *Boli Tiroidiene Imune*, de asemeni la Editura ALL (2020).

Toate acestea au concurat la aducerea lor comună în acest volum de medicină, cu multe aspecte, la fel ca și subiectele în sine.

Ca atare, le mulțumesc tuturor celor citați, dar mai ales soției mele, Ileana, care a avut meritul de a menține o atmosferă în cei peste 40 de ani de cînd sîntem împreună prin care am putut realiza toate cele de mai sus.

Dr. Dan Perețianu

Prolog

■ Idei vechi devenite actuale despre dimorfismul sexual

■ Speranța de viață a femeilor este mai mare decât aceea a bărbaților

Dan Perețianu

Acest material este un amalgam de istorie personală cu date științifice moderne. Ideea de bază este dimorfismul sexual, în notă culturalo-social-genetică.

În revista *Știință și Tehnică*, din Iunie 2020, dr. Bogdan Ivănescu (2020) a prezentat un articol despre cauzele diferite care contribuie la speranța de viață diferită a femeilor față de bărbați. Pentru că subiectul mă preocupă pe plan profesional, pentru că, încă din stagiatura de medic, m-am ocupat de analiza modului de comportament la persoanele vîrstnice, după pensionare, și pentru că specialitatea mea sînt hormonii, la care dl. dr. Bogdan Ivănescu face referire, am scris un comentariu adresat revistei. Acest material, prezentat aici ca prolog, este bazat pe acel articol (Perețianu, 2020).

După terminarea Facultății de Medicină din București, în 1977, am fost repartizat la țară, în comuna Berevoești, județul Argeș, lângă Cîmpulung Muscel. Acolo, l-am cunoscut pe profesorul de Antropologie Structurală Vasile V. Caramelea, profesor la Facultatea de Sociologie-Pshihologie din Universitatea București.

Profesorul era originar din Berevoești, și, în fiecare vară, venea la conacul părintesc cu un grup de studenți, pentru a face o cercetare referitoare la diferențele dintre pensionarii muncitori de la „Grivița Roșie“, din București, și pensionarii muncitori de la țară, din Berevoești, foști lucrători în Berevoești, la mină, de obicei, sau în împrejurimi: Slănic-Aninoasa, Schitu Golești, Godeni – tot la mină, Nămăiești – la ciment, Cîmpulung – la melană sau la Aro. La acele întâlniri, am participat și eu, ca tînăr medic, originar din București, dar trăitor la Berevoești 6 zile pe săptămînă. Am participat la chestionarea cetățenilor, la încadrarea lor în grupele post-profesionale. Pentru participarea mea, timp de 3 ani, la cercetarea Universității din București, țin minte că profesorul mi-a făcut cadou cîteva filme color Kodak, o raritate pe vremea aceea. Pe profesorul Caramelea l-am întîlnit, după cîteva ani, la Academie, unde participam la ședințele grupului „Noesis“, coordonat de Academicianul Șt.M. Milcu¹.

¹ În acei ani, prof. Milcu era ostracizat, ca participant la mișcarea „Meditația Transcendentală“.

În acei ani, pensionarea în România era la 57 ani, pentru femeii, și la 62 de ani, pentru bărbați. Speranța de viață la 50 de ani era atunci de 59 de ani, pentru bărbați, și de 62 de ani, pentru femeii.

1. Factorul educație sau cultural

Astfel, am aflat că, după pensionare, muncitorii de la „Grivița Roșie“ mureau într-un interval de 2-5 ani, în timp ce profesorii de la Universitate mureau după 10-15 ani de la pensionare. La Berevoești, lucrurile nu se întîmplau la fel cu muncitorii pensionari: mulți mai trăiau încă 10-15 ani, deși lucraseră la mină sau în industria cimentului sau la melană, industrii extrem de toxice.

Profesorul Caramelea a sugerat atunci că este vorba despre un proces psihologico-social. Muncitorii de la Berevoești, în timpul liber sau ca muncitori pensionari, erau țărani. Ei aveau de cosit otava, de copcit² merii și prunii, de mers la povarnă³, toamna, să facă țuică. Aveau treabă. Profesorii de la facultăți aveau și ei treabă după pensionare: de scris manuale⁴, memorii, de participat la unele cursuri, de citit, de coordonat doctorate etc. Poate că mai ales cititul te face să ai creierul tot timpul ocupat. Să fie aceasta cheia vieții mai îndelungate...?

Muncitorii de la „Grivița Roșie“ nu participau la aceste lucruri. Eventual, se întîlneau în parc, la o partidă de table...

² Copecitul reprezintă lucrarea de săpare a unor gropi mici, la rădăcina pomilor, pentru a pune îngrășăminte. (*n.r.*)

³ Interesant este că, în mijlocul Bucureștilor, era o povarnă, căci strada care începe la statuia lui Lascăr Catargiu se numește str. Povernei. Policlinica de pe strada Povernei a căpătat numele de „Centrul Medical Povernei“. Clădirea a fost folosită de academicienii Oscar Sager și Athur Kreindler, inițial în anii '30-'40, ca sediu pentru studiile lor în domeniul științelor neurologice.

⁴ De exemplu, la 85 de ani, prof. Milcu, în calitate de principal editor, mi-a cerut să coordonez volumul 1 din *Noul Tratat de Endocrinologie Clinică*, apărut la Editura Academiei, în 1992. Ulterior, între anii 1992-1997, a fost îndrumătorul doctoratului pe care l-am susținut în 1998, dar după moartea profesorului (în 1997).

Ceea ce vreau să subliniez, este că, la noi, încă din anii '80 se făceau studii științifice atât despre problema pensionării, cât și despre modalități de a prelungi viața activă.

2. Factorul hormonal

După 3 ani de țară, am ajuns la Institutul de Endocrinologie „Parhon“, unde am terminat specializarea în endocrinologie. Ca endocrinolog, m-a preocupat asocierea dintre hormoni și autoimunitate (Perețianu, 1998), drept care am scris și publicat chiar mai multe cărți, tratate și monografii pe această temă. Și, pe această direcție, am ajuns la speranța de viață diferită a bărbaților față de femei. Dr. Ivănescu a incriminat, printre factorii de diferență în speranța de viață, hormonii, scriind despre testosteron-estrogeni/eu zic estradiol⁵ = 0-1. Cred că dl. doctor s-a grăbit. Să vă explic de ce.

Exista paradigma că bărbații fac infarct, iar femeile nu, pentru că bărbații au testosteron, iar femeile sunt protejate pentru că au estrogeni. Această paradigmă nu mai este valabilă de peste 30 de ani, dar lumea medicală încă nu o conștientizează pe de-a întregul. Mai mult, la menopauză, prevalența infarctului, la femeile netratate cu estrogeni, crește.

Mai există paradigma (preluată și de dl. dr. Ivănescu) cum că bărbații au imunitatea mai scăzută și, de aceea, fac infecții mai des. Nici aceasta nu este adevărată, și voi arăta de ce în această carte!

- a. Nu testosteronul determină infarct la bărbați, ci lipsa de testosteron la bărbați se asociază cu leziunile endoteliale, care dau infarct.
- b. La diabetici, la obezi și la cei cu sindrom metabolic, care au speranță de viață redusă, nivelul de testosteron este redus, iar administrarea de testosteron duce la scăderea hiperglicemiei și reducerea colesterolului.
- c. Testosteronul nu este cauză de cancer de prostată, dimpotrivă. Lipsa de testosteron, în sensul de scădere a nivelului de testosteron, cu vârsta, determină creșterea în volum a prostatei, printr-un fenomen numit *up-regulation*. Am descris acest fenomen într-un capitol din ultima mea carte (*Bolile imune ale tiroidei*, 2020), în cadrul a ceea ce am numit Unitatea Operațională Hormon-Receptor. Prostata are nevoie de testosteron. Tinerii au testosteron, iar la ei prostata este mică. Lipsa de testosteron determină creșterea numărului de receptori pentru acest androgen la nivelul celulelor prostatice, care duce la creșterea morfogenezei prostatei și la apariția potențială a unor celule aberante prostatice.

⁵ Estradiolul este cel mai important estrogen circulant; el reprezintă 98% din nivelul sanguin al estrogenilor. (Vezi capitolul despre estrogeni)

- d. Este adevărat că stimularea cu testosteron a cancerului de prostată duce la agravarea bolii. De aceea, acum, terapia uzuală este castrarea chimică prin gonadoliberine [Gonadoliberinele sunt hormoni hipotalamici, care stimulează alți hormoni la nivelul hipofizei, numiți gonadotropi, care, la rândul lor, stimulează gonaada, adică testiculul, care produce testosteron. Interesant este că administrarea directă de gonadoliberine, care, în cantitate mică stimulează hipofiza, în cantitatea farmacologică blochează testiculul-!]. Dar există grupuri de andrologi (vezi, de ex., Morgentaler, New York) care administrează testosteron la bărbații cu cancerul de prostată sub control.
- e. Mai nou, există expresia că „...fericiți sunt pacienții cu disfuncție erectilă...“ (exprimată de profesorul de sexologie italian Mario Maggi, în 2018, la Congresul ESE de la Barcelona – pentru bibliografie, vezi capitolele dedicate). Experții în sexologie au arătat că lipsa erecției apare la bărbații care nu au testosteron, dar la care se va observa, după 2-3 ani, că au nevoie de tratamente pentru cardiopatia ischemică. Fericirea pleacă de la faptul că diagnosticul cardiologic se poate face preventiv.
- f. Dat fiind că mă ocup și de astfel de pacienți, la mine în policlinică fenomenul observat este invers: mulți pacienți cu disfuncție erectilă îmi spun, spre finalul consultației, că ei au (montat) și un stent-două!
- g. Cum stăm cu imunitatea la bărbat față de femei? Aici, lucrurile sunt extrem de clare:
 - Femeile sunt mult mai bolnave de bolile care se numesc autoimune. Circa 70% din toți bolnavii cu astfel de boli sunt femei. Bolile acestea apar prin producerea de anticorpi împotriva propriilor celule, țesuturi sau organe. De exemplu, 95% din cazurile de tiroidită autoimună Hashimoto sunt la femei!
 - Bărbații tineri nu fac boli infecțioase, mai ales atunci când au între 25-35 de ani, corelativ cu cel mai înalt nivel al testosteronului.
 - Mai nou, testosteronul se administrează în ATI la bărbații cu sepsis, faza finală a unor infecții severe.
 - Chiar și exemplul dat de dr. Ivănescu, privind infecția locală a colului uterin, ce se transformă în cancer la femeie, nu produce nimic la bărbații care o transmit mai departe. De aceea, în unele țări (precum Marea Britanie) s-a decis vaccinarea băieților anti HVP, pentru că ei, fiind asimptomatici (ce cuvânt la modă!) transmit boala fetelor, care fac cancerul. Pentru a bloca transmiterea, s-a decis vaccinarea băieților (!).
 - Și, ultimul argument, pus aici pentru că este ultimul apărut cronologic, i.e. 2020. Se știe că bărbații în vârstă mor mai mult de covid-19 decât femeile. Lumea medicală s-a întrebat dacă nu

The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to Intensive Care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study.

María Schroeder (MD)^{1,*}, BerfinTuku² (MSc)*, Dominik Jarczok (MD)¹, Axel Nierhaus (MD)¹, Tian Bai (MSc)², Henning Jacobsen (MSc)², Martin Zickler (MSc)², Zacharias Müller (BSc)², Stephanie Stanelle-Bertram (PhD)², Andreas Meinhardt (PhD)⁴, Jens Aberle (MD)⁵, Stefan Kluge (MD)^{1,8}, Gülsah Gabriel (PhD)^{2,3,5}

¹Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ²Department for Viral Zoonoses-One Health, Heinrich Pette Institute, Leibniz Institute for Experimental Virology, Hamburg, Germany; ³Institute for Virology, University for Veterinary

FIGURA P.1. Facsimil din articolul Mariei Schroeder referitor la hipotestosteronemia în COVID 19.

cumva testosteronul este de vină. Ei bine, DA! Testosteronul este de vină. Dar nu testosteronul normal, ci tot lipsa de testosteron. În sprijinul acestei afirmații vine studiul unei echipe din Hamburg, Germania, care arată că bărbații cu covid în stadii grave sînt hipogonadici, adică hipotestosteronici (vezi figura 1).

Paradigma că testosteronul face rău, dar estrogenii fac bine, s-a răsfrînt asupra terapiei cu estrogeni la femeile la menopauză. De reținut că menopauza nu este boala uterului, ci boala ovarului, care nu mai secretă estradiol, hormon esențial pentru ciclul menstrual (uterin). Această paradigmă s-a lovit însă de un zid, care a fost trecut destul de greu, iar unii au rămas agățați de el – Studiul Women Health Initiative – 2002 (WHI) (vezi și capitolul despre menopauză):

- Adminstrarea de estrogeni la menopauză a dus la creșterea prevalenței infarctului de miocard și a accidentelor vasculare cerebrale la femeile de 59-69 ani.
- Mulți medici s-au sfiit a mai administra acei hormoni feminini, deși s-a arătat că nu estradiolul era cauza accidentelor ischemice. Acum se discută despre reluarea administrării, dar în ceea ce se numește „fereastra terapeutică”, adică anterior vârstei de 60 de ani.

- În materie de hormoni estrogeni la menopauză, există și comparația cu cancerul de prostată la bărbați. Femeile la menopauză au o incidență crescută a cancerului de sîn, față de femeile care nu sînt la menopauză. Fenomenul apare tot prin mecanismul de *up-regulation*: creșterea receptorilor pentru estrogenii lipsă, cu creșterea morfogenezei sînilor și posibilitatea de a genera mai multe celule aberante.

Iată cum factorul hormonal NU este cel care face diferența dintre speranța de viață a femeilor față de bărbați.

Ca endocrinolog, am fost inițial supărat că nici estrogenii nici testosteronul nu sînt de vină pentru speranța de viață, deși acum mă bucur că pot administra acești hormoni persoanelor mai în vîrstă. Sau, altfel spus, mă bucur că acești hormoni, administrați în doze mici, sînt folosiți anti-aging!

Și atunci, cum rămîne? Care să fie factorul cel mai important și esențial în dicotomia în fața vieții?

În primăvara și vara lui 2020, cu ocazia „pandemiei”, pentru că am avut mai mult timp liber, pacienți mai puțini la policlinică, mulți pacienți din provincie nu au ajuns în București, nu au folosit mijloacele de telemedicină inițiate în SIUI, și, pentru că ultima mea carte deja apăruse, m-am decis să scriu o alta, despre hormonii sexuali și sexualitate. Ajuns aici, mi-am amintit de articolul scris pentru revista

Șt&T, despre consensul celor 6 sexe, apărut cu titlul „Ca să fi bărbat, trebuie să fii femeie“, în nr. 16, din 2012. În acel articol, fac și o analiză a diferenței cromozomiale între bărbați și femei. Ei bine, DA! Aceasta este!

3. Factorul genetic

Spre finalul articolului, dl. doctor Ivănescu atinge coarda sensibilă, dar nu insistă asupra ei. Adică amintește de diferența cromozomială, dar spune doar că femeile au mai multe gene pentru că cromozomii sexuali sînt diferiți. Nu este numai acest lucru. Cîteva alte fenomene trebuie amintite și reținute (mai multe amănunte în capitolul despre organizarea sexului). Ele sînt cheile anti-aging, folosibile azi ca terapii uzuale și, evident, folosibile ca prevenție:

- a. Organismul uman are 2 perechi de 23 de cromozomi – jumătate de la mamă, jumătate de la tată. 44 dintre aceștia se numesc „somatozomi“, iar 2 se numesc „sexozomi“. Acești ultimi 2 cromozomi sînt cei care definesc sexul: bărbat sau femeie. Dacă organismul are 2 cromozomi X, atunci organismul devine femeie. Dacă are 1 X și un 1 Y, el devine un organism masculin.
- b. Cromozomul X este un cromozom extrem de mare. Pe el se găsesc extrem de multe gene importante în organizarea morfologică a corpului. Cromozomul Y este un cromozom mic, care are puține gene ce contribuie la morfogeneză. Acest mic cromozom nu face altceva decît să îndrume gonada primordială spre dezvoltarea testiculului. Lipsa de Y (structura genetică 45X0) duce la un organism cu ovare, chiar dacă are un singur X. Persoanele cu astfel de structură genetică au o boală numită „sindrom Turner“.
- c. Dar nu diferența dintre numărul genelor de pe cromozomul X față de cel Y face diferența în ceea ce privește speranța de viață, ci lipsa unei dubluri. Am văzut că un organism are de două ori cîte un cromozom

similar, de la mamă și de la tată. Or, bărbații au lipsă o astfel de dublură: nu au 2 Y, și, de fapt, nu au 2 de X. Și aici este o poveste, căci există bolnavi care au mai mulți X, dar ei nu au testosteron. Sindromul se numește „Klinefelter“, iar speranța de viață a acestor pacienți fără testosteron, chiar cu mai mulți X, este redusă. Surplusul de X este, însă, nefuncțional și blocant pentru genele X.

- d. În esență, lipsa dublurii active face ca numărul de gene utilizabile de bărbați să fie mai puține. Dar, la ce este important acest fapt? Ei bine, aici apare un alt fenomen, care are legătură cu imunitatea, de fapt cu componente efectoare ale acesteia, cu mecanismele intime antivirale și antimicrobiene, și anume cu radicalii liberi derivați din oxigen (RLDO).
- e. RLDO sînt cei mai puternici virucizi și bactericizi. În contextul în care oxigenul este necesar vieții, și pentru că el este extrem de oxidant și distruge numeroase celule străine, care apar în organism, structurile proprii trebuie să se protejeze de surplusul de oxigen. Inclusiv genele trebuie protejate. Ele se protejează prin anti-RLDO: vitamina C, E, D, seleniul etc. Locul în care cromozomii sînt cei mai vulnerabili este la nivelul extremităților lor. Locurile se numesc „telomeri“. Distrugerea telomerilor este esențială pentru procesul de îmbătrînire. Blocarea distrugerii telomerilor este esențială pentru terapia anti-aging.
- f. Cromozomii dubli sînt mai rezistenți decît cei care sînt simpli. Telomerii dublurii preiau sarcinile unei gene distruse de pe dublură. Dar lipsa unei dubluri la nivelul lui X, fenomen existent doar la sexul masculin și la bărbați, care au în schimb un Y, îi face pe aceștia mai vulnerabili în fața vieții.
Esența dimorfismului lungimii vieții între femei și bărbați nu rezidă în social, cultural, sau hormonal. Dimorfismul rezidă în prezența sau absența dublurii cromozomului sexual X!

4. Bibliografie

Bogdan Ivănescu., „De ce femeile trăiesc mai mult decît bărbații?“, *Știință și tehnică* (Buc.), 2020, 1 Iunie; 71, 95: 28-32.

Perețianu D., „Etiopatogenie, status clinico-biologic, tratament steroid noncortizolic (sexoid) în boli imune sistemice“. Teză de Doctorat (Doctoral Thesis). Academia de Științe Medicale & Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, 1997. * (susținere: 26.03.1998).

c.z.u. 612.43-08; 616-097. Specialitate: endocrinologie. Loc de depunere/consultare: Biblioteca Facultății de Medicină Generală, Bd. Eroilor Sanitari, nr. 8, București.

Perețianu D., „De ce trăiesc bărbații mai puțin decît femeile“, *Știință și tehnică* (Buc.), 2020, August; 71, 97: 28-30.

Perețianu D., Stanciu M., Miloș A., (eds.). *Bolile imune ale tiroidei*, Ed. ALL, Martie, 2020.

Capitolul 1

- Hormonii sexuali și colesterolul
- Reconsiderarea unui compus prea mult blamat

Dan Peretiănu

Poate părea nepotrivit ca un prim capitol despre sexualitate să înceapă cu colesterolul. Dar lucrurile sînt lămurite și extrem de clare. Hormonii sexuali, cei care forjează sexualitatea, sînt construiți plecînd de la colesterol. În esență, NU există sex fără colesterol. Dacă nu am avea colesterol, nu am avea sex!

Mai mult, fără colesterol, nu poate exista viață.

1. Steroidogeneza. Istorie și evoluție

Hormonii sexuali fac parte din categoria hormonilor steroizi. Acest grup de substanțe au la bază structura colesterolului. Procesul de formare a hormonilor care au la bază structura colesterolului se numește **steroidogeneza** (figura 1.1). Studiile experimentale (efectuate mai

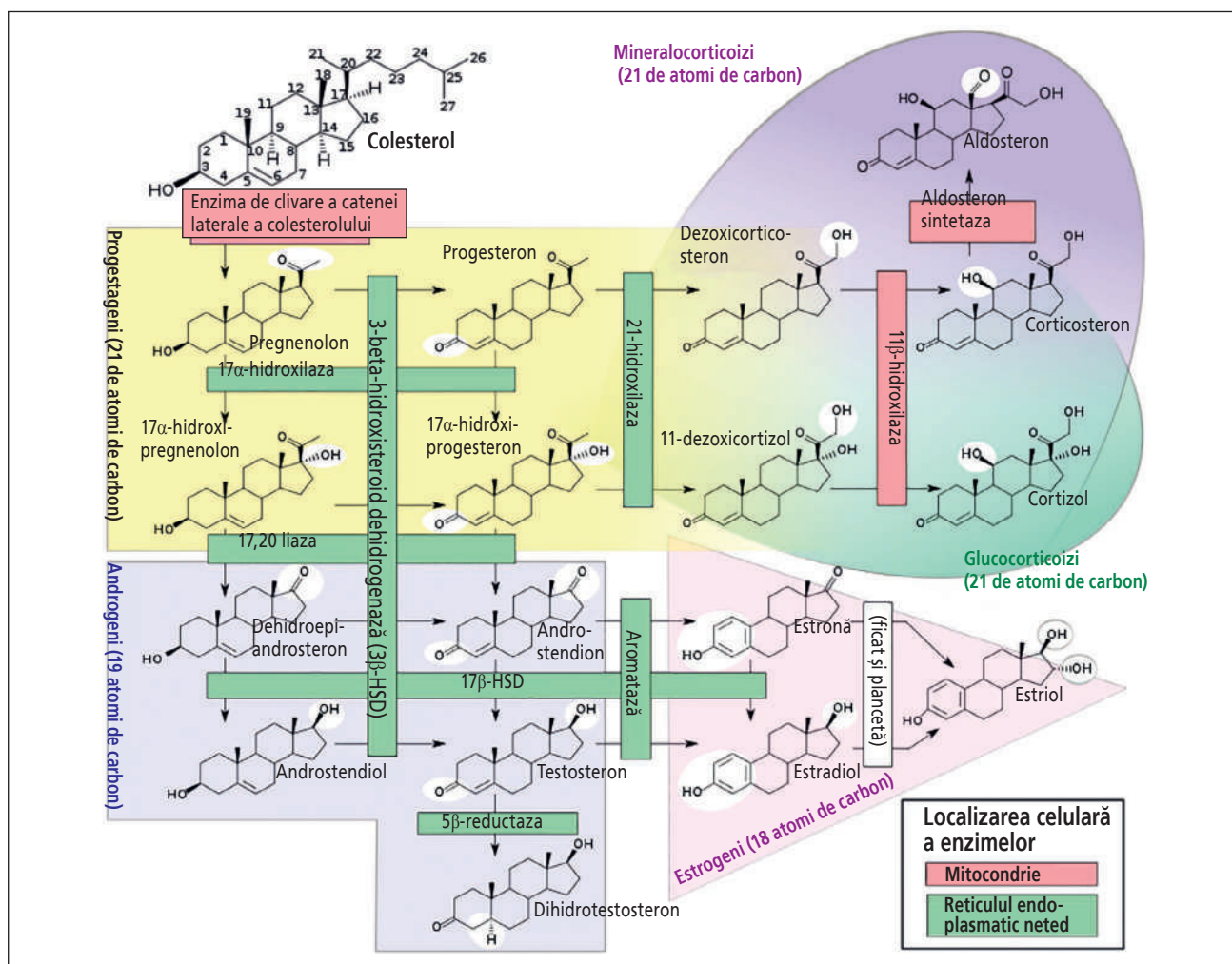


FIGURA 1.1. Steroidogeneza.

ales pe șobolani și șoricei) au descifrat biochimia steroidogenezei, așa cum este ea astăzi, după evoluția, de circa 3,7 miliarde de ani, a vieții pe Pământ. Privirea evolutivă este necesară pentru că acești hormoni au apărut progresiv, de la substanțe mai simple, către cele mai complexe.

Figura steroidogenezei scoate în evidență că mai întâi a apărut colesterolul, apoi pregnenolonul, progesteronul și apoi steroizii mai specifici, cortizolul și aldosteronul, pe linia corticosuprarenalei, și testosteronul și estradiolul, pe linia gonadică. De observat că colesterolul este un compus delta 5-6 – dubla legătură este între carbonul 5 și carbonul 6 –, în timp ce steroizii hormonalii sunt delta 4 – au dubla legătură între carbonul 4 și carbonul 5. Fenomenul biochimic poate fi important în legătură cu proprietățile proliferative ale progesteronului și derivaților lor (vezi capitolul despre menopauză).

1.1. Structura biochimică a colesterolului

Colesterolul este una dintre moleculele descoperite încă din secolul al XVII-lea de chimiștii francezi. În 1789, François Poulletier de La Salle descrie un compus alcool-solubil în pietrele scoase din colecist (popular, bilă sau fiere). În același secol al XVII-lea, Antoine François De Fourcroy și Michel Chevreul stabilesc structura cristalină a compusului, căruia îi dau numele grecesc de „cole“ (de la bilă) – „stereo“ (de la solid) – „ol“ (de la alcool), adică colesterol.

Tot atunci, compusul este descris ca aparținând clasei grăsimilor, dar diferit de compușii cel mai frecvent observați în țesutul gras, trigliceridele.

Structura exactă a compusului a fost stabilită, în 1888, de austriacul Friedrich Richard Reinitzer.

Colesterolul are 27 de atomi de carbon, o structură destul de rigidă, dar un hidroxil (un radical specific alcoolului) în poziția 3, fapt care conferă colesterolului caracterul amfipatic/amfifilic (figura 1.2). Aceasta duce la ideea că colesterolul poate fi considerat un detergent. Din punct de vedere al funcției unui detergent în sânge, este posibil, contrar celor afirmate până acum, astfel încât colesterolul să mențină o crescută fluiditate a sângelui și să fie cel care curăță vasele de sânge de eventualele reziduuri! (vezi și mai departe).

Pentru că colesterolul a fost implicat în patologia umană de foarte devreme, numeroase cercetări i-au fost dedicate. Pe lângă implicarea sa în pietrele din colecist (deja descrisă în secolul al VII-lea), în 1843, Vogel a descris colesterol în plăcile de aterom. Din anii '20 ai secolului XX, colesterolul a fost amplu studiat. Pentru aceasta, s-au acordat numeroase Premii Nobel (tabelul 1.1).

În viața de zi cu zi, s-a împămîntenit ideea că trebuie să-ți controlezi colesterolul, pentru că, dacă acesta este crescut, atunci nu este bine pentru organism. Aceasta se datorează trecerii colesterolului din planul analizei medicale în cel al rutinei zilnice. Studiile clinice și de anatomie

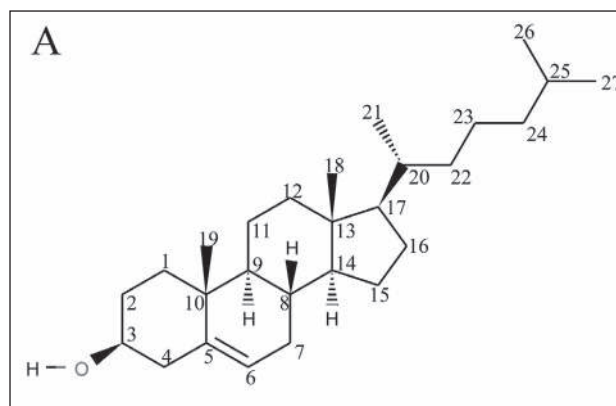


FIGURA 1.2. Structura colesterolului.

Cifrele reprezintă atomii de carbon. Atașați acestora sunt un număr specific de atomi de hidrogen, corespunzător valenței. De exemplu, în poziția 1 sunt 2 H, în schimb, în poziția 13, este unul singur.

TABELUL 1.1. Premii Nobel acordate pentru studiul colesterolului și al bolilor cu patogenie determinată de colesterol

1927. Chimie. Heinrich Otto Wieland – compușii biliari și substanțele înrudite
1928. Chimie. Adolf Otto Reinhold Windaus – steroizii și vitaminele
1953. Medicină și Fiziologie. Hans Adolf Krebs, Fritz Albert Lipmann – Coenzima A
1964. Medicină și Fiziologie. Konrad Bloch, Feodor Lynen – metabolismul colesterolului
1982. Medicină și Fiziologie. Sune K. Bergström, Bengt I. Samuelsson, John R. Vane – structura și rolul prostaglandinelor
1985. Medicină și Fiziologie. Michael S. Brown, Joseph L. Goldstein – reglarea metabolismului colesterolului

patologică au arătat că plăcile de aterom conțin colesterol, și, pentru că plăcile de aterom sunt implicate în patogenia infarctelor, de miocard, de creier, medicii au transferat în lumea profană preocuparea lor pentru colesterol.

Cum bolile incriminate sunt grave și foarte frecvente, preocuparea a devenit populațională. Fiecare om este interesat de „colesterolul“ său. De fapt, în clinica obișnuită, nu se caută „colesterolul“, ci nivelul său circulant în sânge, care se numește colesterolemie.

De aici ideea că colesterolul este rău pentru organism, chiar dacă, ulterior, s-a arătat că există și un colesterol „bun“.

Acesta este un punct de vedere asupra colesterolului și implicațiilor sale, mult comentat. În acest capitol de carte doresc însă să schimb perspectiva. Doresc să vorbesc despre colesterolul din celule, despre colesterolul care susține viața, despre colesterolul ca atare.

1.2. Căile metabolice ale colesterolului

Colesterolul nu se absoarbe în intestin, atunci când mâncăm o mâncare grasă. Ca orice lipid, se distruge prin digestie. Absorbția colesterolului ca atare este redusă. Aceasta arată că cea mai mare parte a colesterolului din organism se produce în celulele organismului.

În organism, colesterolul are 3 căi metabolice importante:

1. Rămîne în celule. Acolo este folosit la structurile membranare (vezi mai departe) și este folosit în rețiculul endoplasmatic.
2. Este eliminat în circulația sanguină, pentru a fi captat de alte celule spre a fi folosit la sinteze complexe (vezi mai departe). Colesterolul care circulă este format aproape exclusiv în ficat. Colesterolul care circulă între ficat și organele care au nevoie să-l folosească este înglobat în structuri complexe proteice, numite lipoproteine. Acestea din urmă sînt implicate în ateroscleroză (vezi mai departe).
3. Este eliminat în bilă sub formă acizi biliari/săruri biliare, necesari/e ca detergent/ți în digestia grăsimilor alimentare, prin emulsionare. Sărurile biliare sînt cel mai puternic detergent cunoscut!

1.2.1. Formarea colesterolului intracelular

Mecanismul prin care colesterolul este sintetizat în diferite celule a fost descifrat. El presupune treceri succesive prin mai mulți compuși chimici, în care sînt implicate mai multe enzime, care sînt codificate de diferite gene.

Pînă acum, nu s-a izolat nici un deficit de sinteză de colesterol [cum s-a observat, de exemplu, pentru numeroși aminoacizi], nici genetic și nici indus, ceea ce sugerează că producerea colesterolului este esențială pentru viață. Sau, cu alte cuvinte, dacă lanțul biochimic (extrem de complex) al sintezei colesterolului este, cumva, blocat genetic sau toxic, celula fie nu mai apare, fie moare.

Faptul că acest compus este esențial apare și prin incapacitatea de a bloca sinteza colesterolului prin diferite medicamente. Colesterolul există chiar și după așa-zisul blocaj (mai ales hepatic).

De aici, o concluzie extrem de importantă: Colesterolul este esențial pentru viață. Nu se poate trăi fără colesterol!

Substratul biochimic al formării colesterolului este glucoza (tabelul 1.2).

Dat fiind faptul că nu s-a descoperit un deficit de colesterol, importanța colesterolului intracelular nu poate fi descrisă în legătură cu incapacitatea organismului de a produce colesterol, ci poate fi analizată plecînd de la

TABELUL 1.2. Formarea colesterolului plecînd de la glucoză

Etapa I

Formarea grupării acetil din metabolizarea glucozei pe calea Embden Mayerhoff Parnas – calea anaerobă

Formarea Acetil-Coenzima A, prin sintetizarea acetil cu Coenzima A (CoA)

Formarea Aceto-Acetil-CoA, prin adăugarea unui alt grup acetil în prezența Aceto-AcetilCoA-tiolazei

Conversia Aceto-Acetil-CoA în 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA prin hidroxil-3-metilglutaril

CoA sintetază

Conversia 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA în acid mevalonic prin 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductază (HMG-CoA-reductaza). Acest pas este considerat un pas-„cheie“ în sinteza colesterolului. Numeroase medicamente anticolesterolice acționează în ficat pentru a bloca acest pas. Aceste medicamente se numesc „statine“

Conversia acidului mevalonic în fosfo-mevalonat prin fosfomevalonat chinază

Conversia fosfo-mevalonatului în difosfo-mevalonat prin aceeași chinază, cu adăugarea unui fosfor cedat de ATP. Procesul este puternic consumator de energie

Conversia difosfo-mevalonatului în izopentil-di fosfat prin mevalonat difosfat decarboxilază. În acest moment are loc construcția blocului de 5 carboni (ciclopentan).

Etapa a II-a

Condensarea a 3 molecule de izopentil pentru formarea farnezil-difosfatului (cu 15 atomi de carbon)

Condensare a 2 molecule de farnezil-di-fosfat, cu formarea de polien-squalenul aciclic, prin acțiunea squalen sintetazei

Oxidarea squalenului pentru a forma S-oxido squalen, printr-o squalen-epoxidază NADPH dependentă

Ciclicizarea squalenului pentru a forma lanosterolul, prin oxidosqualen-sterol-sintetază. Este o etapă-cheie în sinteza colesterolului. Apare primul sterol (ciclopentanperhidrofenantren)

Etapa a III-a

Conversia lanosterol în colesterol

(sursa: Nes, 2011)

* Toate enzimele implicate în sinteza colesterolului sînt codate genetic în diferiți cromozomi și diferite gene funcționale (nu voi intra în amănunte, dar, de exemplu, numai conversia lanosterol → colesterol reclamă nu mai puțin de 9 gene).

Recent, s-a arătat că colestrerolul este implicat și în alterarea mitocondrială din celulele hepatice, în steatoză și chiar în carcinogenză.

Studiul colesterolului mitocondrial, adică fabricat în membranele mitocondriale, poate duce, surprinzător, la corelații extrem de interesante legate de evoluția vieții pe Pământ. În anii 1970, se credea că colesterolul membranar este un compus tipic pentru celulele eucariote (celule cu nucleu). Această caracteristică a fost speculată ca fiind principala diferență dintre membranele eucariotelor și cele ale bacteriilor.

Ulterior, s-a observat că există bacterii care sintetizează colesterol la nivelul membranei. Acolo rolul său nu este cel de transport, evident.

Faptul că sterolul este observat atât la bacterii (care se consideră a fi apărut primele pe Pământ), cât și la eucariote, duce la ideea păstrării în timp a unei trăsături biochimice extrem de vechi filogenetic. Păstrarea unei trăsături în filogenie arată rolul esențial al acelei trăsături. De aici, rolul esențial al colesterolului în toate membranele, inclusiv la om.

Despre bacterii se știe că au o structură care conține compuși energetici, adică produc energie, de tip ATP și hem. Analiza celulelor eucariote a arătat că ele conțin acești compuși în mitocondrii. De aici, a apărut supoziția, bine susținută de dovezi experimentale, prin care celulele eucariote (cu nucleu) au devenit cele mai dezvoltate pe Pământ pentru că au intrat în comensalism cu o bacterie și au preluat o bacterie pentru a o pune la treabă pentru bunul lor metabolism.

Colesterolul mitocondrial, descoperit recent, arată precum colesterolul bacterian. Iată un alt argument pentru cei care susțin că mitocondria este o bacterie într-o celulă cu nucleu!

incapacitatea unor celule de a **metaboliza excesul** de colesterol produs intracelular.

Astfel s-a ajuns la a arăta că steroidul principal al organismului este folosit în construcția și funcționalitatea membranelor celulare.

1.2.2. Legături între colesterolul intracelular și boli cu acumulare de colesterol intracelular

În **boala Niemann Pick de tip C**, o boală genetică foarte rară, s-a arătat că se acumulează colesterol pentru că el nu poate fi eliminat după ce își face datoria la nivelul membranelor celulare (Tängemo, 2011). Prin lipsa unor proteine membranare, numite NPC1 și NPC2, codificate genetic în cromozomul 18, colesterolul format intracelular se acumulează în celule. Nu este vorba numai despre membrana celulară ca atare, ci despre toate membranele organitelor celulare⁶. Afectarea acestor organite conduce la manifestările bolii.

Această boală se manifestă de la naștere. Principalele organe afectate sînt cerebelul și ficatul, cele mai importante producătoare de colesterol, și, surprinzător, plămînul. Dacă penetrația afectării este mare, pacientul moare în 18 luni. Dacă afectarea este parțială, modificările de ataxie cerebeloasă se pot evidenția și după 60 de ani. Afectarea pulmonară conduce la chistizarea și fibrozarea plămînului (Tängemo, 2011).

Acumularea de colesterol a fost observată și în ganglionii bazali ai pacienților cu **boala Parkinson**. De aici, ultimele cercetări care sugerează că această boală neurologică s-ar datora tot metabolismului catabolic deficitar al colesterolului.

⁶ Organitele sînt compuși intracelulari cu rol de stocare de compuși sau folosire a energiei, precum lizozomi, granule, aparat Golgi, mitocondrii.

Chiar și în **boala Alzheimer**, s-au observat cristale de colesterol la nivelul membranelor neuronale. Întrebarea care s-a pus este dacă acest colesterol este produsul intern al neuronului, care nu a fost îndeajuns catabolizat, sau este preluat din circulație. Se pare că lipsa de catabolizare intramitocondrială a colesterolului intern este cea mai recentă descoperire pentru această boală.

Xantomatoza cerebeloasă sau cerebrotendinoasă este o altă boală rară cu acumulare de colesterol. Leziunea este pe cromozomul 2. În această boală, nu se mai metabolizează colesterolul pe linia acizilor biliari. Boala se manifestă mai ales la nivel cerebelos, dar și prin acumulare în piele (de unde denumirea de xantomatoză) și chiar în tendoane (!), retard mental, demență, epilepsie și neuropatie periferică (Honda, 2001).

1.2.3. Paradoxul colesterolului din plăcile aterosclerozei

În viața de zi cu zi, s-a împămîntenit ideea că trebuie să-ți controlezi colesterolul, pentru că, dacă acesta este crescut, atunci se produce ateroscleroză. Nimic mai fals. Ateroscleroza nu se produce de la colesterol, ci leziunile de ateroscleroză se asociază cu prezența de colesterol în ele-! Studiile clinice și de anatomie patologică au arătat că plăcile de aterom conțin colesterol, și, pentru că plăcile de aterom sînt implicate în patogenia infarctelor, de miocard, de creier, medicii au transferat în lumea profană preocuparea lor pentru colesterol.

Dar, de fapt, colesterolul din artere este bun pentru artere. Nu colesterolul din artere face rău, ci leziunea mecanică a arterei. Colesterolul fiind un lipid, fluidizează circulația pe unde el se depune. Atunci cînd apare la nivelul plăcilor de aterom, colesterolul este protectiv pentru fluxul sanguin!

Colesterolul și teoria conspirației

În anii '80 ai secolului trecut, colesterolemia normală era convențional apreciată la 280 mg/dl.

Acum, colesterolemia normală este sub 200 mg/dl.

Ca urmare a deciziilor luate la Congresul Mondial de Cardiologie, din 1992, s-a considerat că hipercolesterolemia este una dintre principalele cauze ale aterosclerozei, precum și ale infarctului de miocard (alături de hipertensiune, hiperglicemie, stres, fumat și obezitate). De atunci, industria farmaceutică a produs extrem de multe substanțe anticolesterolemice. Cele mai cunoscute sînt statinele. Există deja 3 generații de astfel de compuși: simvastatina, atorvastatina și rosuvastatina (ca principali exponenți).

Unii și-au pus problema dacă nu cumva scăderea convențională a nivelului colesterolemiei normale are vreo legătură cu prevalența infarctului de miocard sau cu industria farmaceutică. Pentru că s-a afirmat că prevalența prin boli cardiovasculare nu a scăzut odată cu adoptarea hipercolesterolemiei de la 200 mg/dl în jos, în schimb, a crescut producția (și, ca urmare, vînzarea) statinelor.

Toate aceste date sugerează importanța colesterolului intracelular, mai ales la nivelul sistemului nervos central. De altfel, creierul este organul cu conținutul cel mai mare în grăsimi. Cele mai importante sînt compușii complecși de fosfolipide, sfingozina, cerebrolizina, dar și compușii de colesterol.

1.3. Colesterolul și hormonii sexuali – privire istorică evolutivă

La om, colesterolul se sintetizează de la glucoză, în ficat, unde un rol-cheie îl are enzima hidroximetilglutaril-coenzima A-reductaza (HMG-CoA-reductaza). Interesant este că această enzimă există și la drojdia de bere (*Saccharomyces cerevisiae*) (Soustre, 1998), organism unicelular. În schimb, această enzimă nu există la bacterii, deci nici colesterolul nu există la bacterii. Ceea ce sugerează că colesterolul a apărut numai la eucariote, acum circa 2 miliarde de ani !

Apariția colesterolului la nivelul membranelor eucariotelor le-a conferit acestora o mare versatilitate adaptativă la creșterea oxigenului planetar, și, astfel, o mare versatilitate evolutivă (Juan Pablo Zuniga-Hertz, 2019).

La celulele eucariote, colesterolul se sintetizează în reticulul endoplasmatic. Interesant este faptul că anumite reacții din steroidogeneza descrisă clasic (pe modele murine) se petrec în mitocondrii, în timp ce altele se petrec în reticulul endoplasmatic (vezi figura de mai sus).

Acest fapt este important din punct de vedere evolutiv.

Acum, se admite (vezi în John Hands, 2019) că mitocondriile reprezintă o achiziție „recentă” a unei celule eucariote; o astfel de celulă intră în simbioză cu o bacterie. Cu alte cuvinte, mitocondriile din celulele eucariote sînt urmașele unor bacterii, preluate de celulele ce vor deveni, peste milioane de ani, celulele animalelor și ale plantelor. Astfel că steroidogeneza pare a fi achiziționată de celulele eucariote de la bacterii! Steroidogeneza, da, dar nu și construcția colesterolului, care pare a fi mai tardivă decît

primele substanțe derivate din ciclopentan-perhidro-fenantren!

Colesterolul pare să fie răspunsul celulelor eucariote la stresul oxidativ (Brown, 2010). Însuși procesul de formare al colesterolului este unul extrem de consumator de oxigen (*extremely oxygen-intensive proces*). Astfel că se presupune că nu a putut apare decît în momentul în care pe Pămînt a apărut o cantitate suficient de mare de oxigen. Rolul principal al colesterolului, ca și al multor lipide complexe, este acela de a proteja membranele, de a le face mai flexibile și de permite mai adecvat schimbul de materie și energie între celulă și mediu (Bode, 2003).

Dar unii pro-steroidi au fost observați chiar înainte de eucariote, la bacterii (Bode, 2003). Ceea ce sugerează importanța structurii ciclopentan-perhidro-fenantren în evoluția vieții pe Pămînt.

Studiile steroidilor se efectuează pe animalele trăitoare acum. Studiile de paleobiochimie se fac pe genomul fosilelor, și anume pe genele care stau la baza receptorilor pentru steroidi. Observația este că steroidii sînt izolați la specii primitive, în timp ce receptorii steroidilor nu apar la acele specii. Astfel, s-a ajuns la concluzia că primii receptori pentru hormonii steroidi au apărut la animalele numite cordate. Interesant este că hormonii sexuali au fost descoperiți chiar la moluște (exemplu, caracatiță) (vezi Eick, 2012), deși la aceste viețuitoare nu s-au găsit receptori pentru aceste substanțe!

Receptorii steroidici au apărut pe Pămînt acum circa 535 milioane de ani, dintr-o istorie de circa 4,5 miliarde de ani. Primii receptori observați au fost, surprinzător dacă luăm în calcul formarea în steroidogeneza, receptorii pentru estrogeni (ER). Ei au fost numiți receptori ancestrali steroidici (AncSR1). Capacitatea lor era de a lega steroidi aromatizați, adică estrogeni. Ulterior, din aceștia s-a desprins un alt receptor ancestral, numit AncSR2, cu capacitate promiscuă de legare a progesteronului, grupului corticoid și a androgenilor (figura 1.3).

Acești din urmă receptori erau orientați pentru decelearea grupului ceto (=O) din poziția 3 (Baker, 2019).

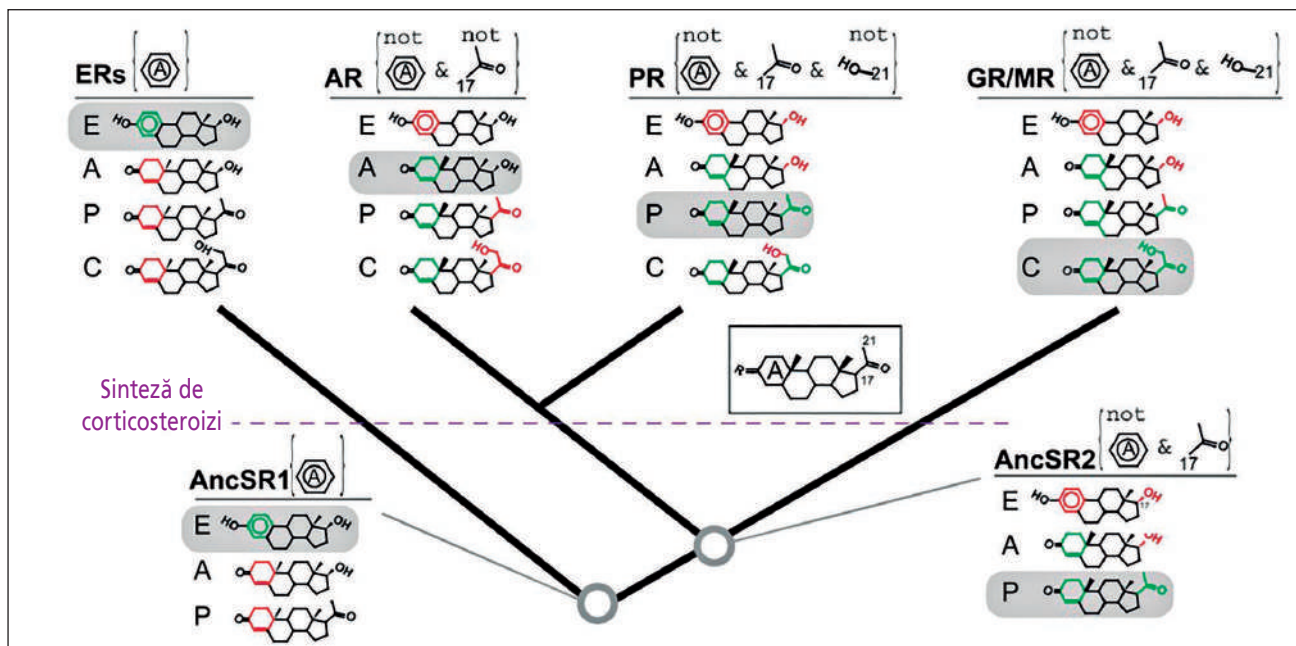


FIGURA 1.3. Evoluția receptorilor pentru steroizi (sursa: Eick, 2011).

AncSR1: receptor steroidic ancestral 1. AncSR2: receptor steroidic ancestral 2. ERs: receptori estrogenici. AR: receptori androgenici. PR: receptori pentru progesteron. GR/MR: receptori pentru glucocorticoizi/mineralocorticoizi.

În acel moment, funcția receptorului steroidic era extrem de promiscuă. [Promiscuitatea receptorială este antoni-mul specificității receptoriale. Promiscuitatea receptorială este o caracteristică a unui receptor care leagă mai mulți liganzi. Este admis azi, în cadrul evoluției generale, că promiscuitatea este caracteristica unor forme mai puțin evaluate, iar, cu timpul, apare specificitatea. Afirmare preluată din Eick, 2012.]

După acest moment istoric, acest receptor steroid ancestral (AncSR2) s-a duplicat într-unul specific pentru progesteron, diferit de cel pentru funcția combinată gluco/mineralo-corticoidă; fenomenul a apărut la vertebratele fără fălci (agnatostomate), acum circa 500 milioane de ani. Ulterior, acest receptor s-a duplicat într-unul androgenic, probabil pentru un antecesor de androstendion. În acest moment, s-a putut izola și un receptor specific pentru funcția corticoidă, diferit de cea mineralocorticoidă. Fenomenul a apărut la peștii cartilagineși (exemplu, rechini), acum circa 430 milioane de ani.

Testosteronul a apărut la peștii cu fălci (gnatosomi). La peștii fără fălci (agnatosomi) nu există testosteron, ci precursorul acestuia pe linia steroidogenezei, androstendionul. Aceasta arată, încă o dată, că apariția testosteronului, caracteristic mamiferelor, a fost un fenomen biologic evolutiv.

De ce a fost păstrat testosteronul ca hormon la speciile care au apărut în evoluție acum peste 250 milioane de ani? Care este avantajul unor specii care au testosteron? Dar mai interesant este de ce au apărut mai întâi receptorii estrogenici și, mult apoi, cei androgenici?!

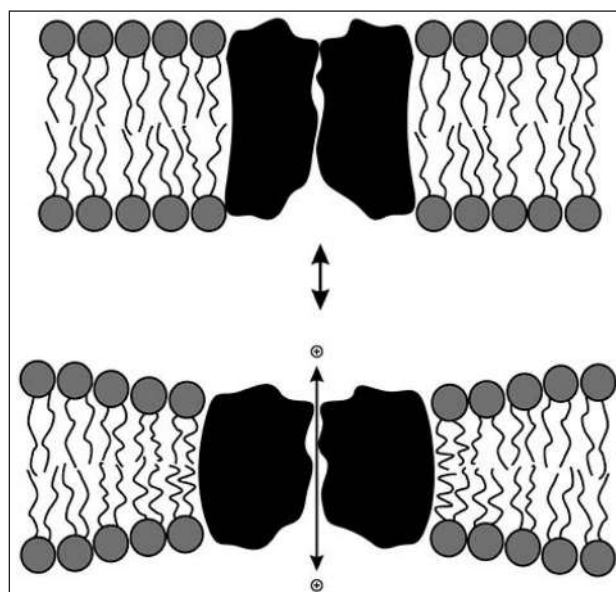


FIGURA 1.4. Structura unui canal transmembrantar.

Regiunea neagră este molecula de colesterol, care are capacitatea de a se modifica sub diferiți stimuli și a permite intrarea ionilor de calciu și potasiu prin canal (sursa: Levitan, 2010).

Dar, ce este cel mai important la acest proces, este că mai întâi a apărut ligandul, adică hormonul, posibil legat promiscuu de alte proteine, și apoi a apărut receptorul lui specific!

Ancestralitatea receptorului estrogenic este dovedită și de capacitatea lui de a lega mai mulți liganzi actuali,

de tip poluatori sau medicamente. De aceea, mai frecvent se descriu, printre reacțiile diferitelor medicamente cu receptorialitate steroidică, ginecomastia, față de hirsutism, pentru că receptorul estrogenic este extrem de vechi și, astfel, extrem de activ (Eick, 2012).

Este legat testosteronul de sex, dar de ce acționează și pe mușchi? De ce a fost nevoie de un hormon care să stimuleze spermatozoizii, dar și mușchii?!

Estradiolul este descris a apare după testosteron și se formează, în celulele foliculare ovariane și în celulele nervoase, din testosteron, prin aromatizare. Mai recent, s-a arătat că, prin aromatizare, estradiolul se produce și la nivel osos, la nivelul pielii etc. (vezi capitolul despre menopauză).

Aromataza este o enzimă-cheie nu numai în formarea estrogenilor, dar și în exprimarea funcțiilor estrogenilor, acolo unde ei acționează după transformarea lor din androgeni. Aromataza este o enzimă ce face parte din grupul familiei citocromului P 450.

Aromataza se regăsește în reticulul endoplasmatic și este codificată de o genă de pe cromozomul 15, în porțiunea codificată ca fiind 15q21.1, adică pe lanțul scurt al cromozomului 15. Enzima este importantă datorită faptului că s-au construit medicamente care o blochează, folosite în cancerul de sân, la femei, dar și în blocarea scăderii gonadotropilor post cure de steroizi, la bărbați (exemple: anastrozol, letrozol). Totodată, s-au izolat afecțiuni legate de lipsa acestei enzime (vezi capitolul despre consensul celor 6 sexe).

Zincul, vitamina E, nicotina și resveratrolul par a fi substanțele naturale care blochează aromataza, ducând la hipoestrogenism.

2. Cel mai important rol al colesterolului intracelular - funcționarea creierului

Colesterolul neuronal face parte din membranele neuronale.

Colesterolul membranelor face parte din acele membrane numite DRM, de la *detergent resistant membranes*. De fapt, acestea sînt numai mici porțiuni din întreaga membrană celulară. Aceste porțiuni formează domenii numite *lipid rafts*.

Atunci cînd aparține membranei plasmatice (membranei celulare propriu-zise), pentru că este amfipatic, colesterolul se orientează cu grupul hidroxid spre apă, adică spre lichidul interstițial, și, cu grupul polar, spre celelalte componente lipidice ale membranei.

La nivelul acestor domenii membranare, colesterolul face parte din două tipuri de structuri: canale și granule (Pani, 2009).

Colesterolul este un compus esențial al canalelor de calciu, prin care se face activarea celulară după stimularea sinaptică (Mercer, 2012). Canalele de calciu, la rîndul lor, fac parte din structura unui receptor celular (nAChR) necesar activității celulelor nervoase, care se activează prin acetilcolină și prin nicotină. Prin acetilcolină se activează plăcile musculare, astfel că activitatea musculară este dependentă de structura corectă a receptorilor care se activează prin canale ce conțin colesterol (figura 1.4).

Colesterolul face parte din canalele de potasiu (K) ale neuronilor, numite K^+ ir (*Inwardly Rectifying K^+ Channels*) (figura 1.5). Acestea sînt implicate în conducerea neuronală, în excitația electrică ce depinde de raportul sodiu/potasiu (Na/K). Un astfel de canal este format din regiuni proteice complexe, cu 4 componente (tetrameri): 2 componente sînt extramembranare, 1 component formează gaura canalului, iar un alt component este intracitoplasmatic.

Colesterolul de la nivelul canalelor cu rol de reglare a celulei este menținut sub mecanisme homeostatice (mecanisme de reglare dinamică) prin oxidare. Oxidarea duce la formarea de oxi-colesterol sau oxi-steroli. Cel mai important este 25-hidroxi-colesterolul. Prin adăugarea acestui grup alcoolic în plus, se schimbă caracterul amfifilic al colesterolului, și, astfel, se schimbă capacitatea diferitelor canale celulare să primească ioni și anioni.

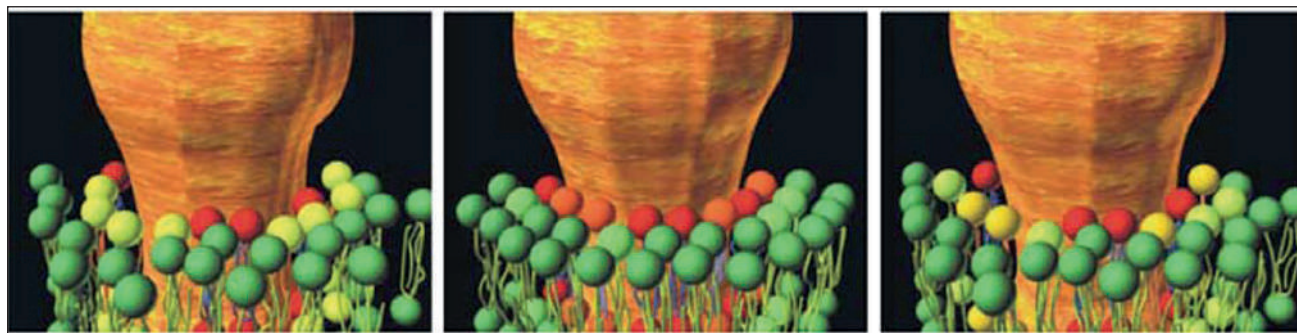


FIGURA 1.5. Reprezentare a unui canal de potasiu.

Se observă trigliceridele reprezentate cu capul verde din glicerol și filamentele din acizii grași. Capetele roșii aparțin moleculelor de colesterol. Molecula de culoare portocalie este o proteină, care formează canalul și care este înconjurată „anular” de numeroase tipuri de lipide (sursa: Levitan, 2010).