

Αγγειακή λειτουργία και ανοσιακό περιβάλλον κατά τη θεραπεία επιβεβαίωσης του φύλου

Κ. Μαστρογιάννης¹
A. Λαζαρίδης¹
A. Τριανταφύλλου¹
A. Μαθλιώρα¹

Κ. Θεοχάρης¹
Δ.Γ. Γουλής²
M. Δούμας³
E. Γκαλιαγκούση¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα διεμφυλικά άτομα αντιλαμβάνονται την ταυτότητα ή την έκφραση του φύλου τους διαφορετικά από το φύλο που τους προσδιορίστηκε κατά τη γέννηση. Ένας αριθμός διεμφυλικών υποβάλλονται σε ορμονική θεραπεία επιβεβαίωσης του φύλου (αρρενοποίησης ή θηλεοποίησης) με αποτέλεσμα την εμφάνιση σωματικών μεταβολών ή ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρά τα δεδομένα σχετικά με τις φυσιολογικές δράσεις της τεστοστερόνης και των οιστρογόνων στην αγγειακή δομή και λειτουργία, συμπεριλαμβανομένων της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της αθηροσκληρώσεως και της αρτηριακής σκληρίας, η επίδραση των ορμονών επιβεβαίωσης του φύλου στη μικρο- και μακροαγγειακή λειτουργία και στο ανοσιακό μικροπεριβάλλον των διεμφυλικών ατόμων δεν είναι καλά μελετημένη. Η παρούσα αφηγηματική ανασκόπηση παρουσιάζει και εκτιμά κριτικά τη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση των ορμονών επιβεβαίωσης του φύλου στη μικρο- και μακροαγγειακή λειτουργία και στο ανοσιακό περιβάλλον των διεμφυλικών ατόμων.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: αγγειακή λειτουργία, θεραπεία επιβεβαίωσης φύλου, διεμφυλικοί, ορμόνες του φύλου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διάκριση των ατόμων της κοινωνίας με βάση το φύλο ξεκινά από τα πρώτα βήματα του ανθρώπου στη γη. Ο πλέον κλασικός τρόπος διαχωρισμού είναι αυτός του βιολογικού φύλου, όπως αυτό προσδιορίζεται από τα φυλετικά χρωμοσώματα X, Y και την εμφάνιση των πρωτογενών χαρακτηριστικών του^{1,2}. Σταδιακά, το βιολογικό φύλο συνδέθηκε με συγκεκριμένες συμπεριφορές και ρόλους στην κοινωνία, το σύνολο των οποίων αποτέλεσε το κοινωνικό φύλο³. Στη νεότερη ιστορία τέθηκε η διάκριση των ανωτέρω και προτάθηκαν δύο διαφορετικοί όροι για τον διαχωρισμό τους: “gender” για το κοι-

νωνικό και “sex” για το βιολογικό φύλο¹. Στους παραπάνω όρους προστέθηκε και αυτός της «ταυτότητας του φύλου» που ορίζεται ως η αντίληψη ενός ανθρώπου για το φύλο του⁴. Ωστόσο, η ταυτότητα του φύλου και η έκφραση της σεξουαλικότητας του ατόμου έχουν ξεπεράσει τα πρότυπα που είχαν καθορίσει οι παλαιότερες κοινωνίες. Έτσι, στη σύγχρονη εποχή, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο η ύπαρξη περισσότερων του ενός φύλων και ατόμων που αυτοπροσδιορίζονται ως μη δυαδικό φύλο (non-binary)⁵.

Μέσα από αυτή την πορεία, αναδείχθηκαν καταστάσεις όπως αυτή όπου το άτομο τοποθετεί τον

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Γ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη ²Α' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη ³ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Γκαλιαγκούση Ευγενία, Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέας Ευκαρπίας • 56429, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2313323175 • E-mail: eugalant@yahoo.com

εαυτό του σε διαφορετικό από το βιολογικό του φύλο και προσπαθεί να εκφραστεί κοινωνικά μέσα από αυτό. Η προσπάθεια ταύτισης του βιολογικού με το κοινωνικό φύλο δύναται να προκαλέσει «δυσφορία φύλου» που ορίζεται ως το άγχος που βιώνει ένα άτομο εξαιτίας της σύγκρουσης μεταξύ του φύλου με το οποίο χαρακτηρίστηκε κατά τη γέννησή του και αυτού με το οποίο ταυτίζεται⁶. Τα άτομα που δεν νιώθουν ότι ταυτίζονται με το βιολογικό τους φύλο ονομάζονται διεμφυλικά (transgender). Κάτω από τον όρο αυτό συμπεριλαμβάνονται τα άτομα εκείνα που θεωρούν ότι δεν ανήκουν σε κανένα φύλο⁵. Τα διεμφυλικά άτομα που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για την αλλαγή των εξωτερικών γεννητικών οργάνων ονομάζονται transexual.

Διεμφυλικά άτομα

Ο όρος transgender ή trans χρησιμοποιήθηκε από τον John Oliven το 1965 για να δηλώσει τα άτομα εκείνα που αντιλαμβάνονται την ταυτότητα ή την έκφραση του φύλου τους διαφορετικά από το φύλο που τους αποδόθηκε κατά τη γέννηση⁵. Ο όρος transsexual εισήχθη το 1949 από τον David Oliver Cauldwell και έγινε ευρέως γνωστός από τον Harry Benjamin το 1966. Ο όρος transsexual αφορά περισσότερο τα ανατομικά χαρακτηριστικά του φύλου ενώ ο όρος transgender την ψυχολογική διάθεση ή προδιάθεση ενός ατόμου για το φύλο του και τις κοινωνικές προσδοκίες που έχει η κοινωνία από τον ρόλο του.

Η ταυτότητα του φύλου είναι ανεξάρτητη από τον σεξουαλικό προσανατολισμό. Συνεπώς ένα διεμφυλικό άτομο μπορεί να είναι ομοφυλόφιλο, ετεροφυλόφιλο, αμφισεξουαλικό ή ασεξουαλικό. Ο όρος transgender δεν θα πρέπει να συγχέεται με τον όρο intersex, ο οποίος περιγράφει τους ανθρώπους που έχουν γεννηθεί με χαρακτηριστικά που «δεν αντιστοιχούν στις κλασικές έννοιες των ανδρικών ή των γυναικείων σωμάτων» (ιστορικά γνωστός ως ερμαφροδιτισμός) και περιλαμβάνεται στις διαταραχές ανάπτυξης του φύλου (Disorders of Sex Development, DSD).

Ο βαθμός στον οποίο τα άτομα αισθάνονται αυθεντικά, γνήσια, και άνετα με την εξωτερική τους εμφάνιση και αποδέχονται την αληθή τους ταυτότητα ονομάζεται διεμφυλική ταύτιση/σύμπτωση (transgender congruence)⁵. Πολλά διεμφυλικά άτομα βιώνουν δυσφορία φύλου (gender dysphoria, GD) και ορισμένα αναζητούν ιατρική βοήθεια όπως

ορμονική θεραπεία επιβεβαίωσης φύλου, επέμβαση αλλαγής φύλου ή ψυχοθεραπεία. Με τον όρο δυσφορία φύλου ορίζεται το στρες που βιώνει ένα άτομο όταν δεν ταυτίζεται η ταυτότητα του φύλου του (η προσωπική αίσθηση που έχει για το φύλο του) με αυτό που του αποδόθηκε κατά τη γέννηση. Ο όρος αυτός έχει αντικαταστήσει τον προηγούμενο ορισμό διαταραχή ταυτότητας φύλου (Gender Identity Disorder, GID)^{7,8}.

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία, η διάγνωση της δυσφορίας φύλου σε εφήβους ή ενήλικες προϋποθέτει την ύπαρξη δύο ή περισσότερων από τα ακόλουθα κριτήρια, τα οποία θα πρέπει να έχουν διάρκεια τουλάχιστον 6 μηνών⁸.

- Ισχυρή επιθυμία ενός ατόμου να ανήκει σε φύλο διαφορετικό από το φύλο που του αποδόθηκε κατά τη γέννηση
- Ισχυρή επιθυμία ενός ατόμου να αντιμετωπίζεται σαν φύλο διαφορετικό από εκείνο που του αποδόθηκε κατά τη γέννηση
- Σημαντική ταύτιση/σύμπτωση μεταξύ του φύλου που βιώνει ή εκφράζει ένα άτομο και τα σεξουαλικά του χαρακτηριστικά
- Ισχυρή επιθυμία ενός ατόμου να φέρει τα σεξουαλικά χαρακτηριστικά ενός φύλου διαφορετικού από εκείνο που του αποδόθηκε κατά τη γέννηση
- Ισχυρή επιθυμία ενός ατόμου να απομακρύνει τα σεξουαλικά του χαρακτηριστικά λόγω μη ταύτισης/σύμπτωσης με το φύλο που βιώνει ή εκφράζει
- Ισχυρή πεποίθηση ενός ατόμου ότι έχει τις τυπικές αντιδράσεις και συναισθήματα ενός φύλου διαφορετικού από το φύλο που του έχει αποδοθεί.

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να συνυπάρχει κλινικά σημαντική δυσφορία.

Θεραπεία επιβεβαίωσης φύλου – σωματικές μεταβολές και ανεπιθύμητες ενέργειες ορμονικής θεραπείας

Η θεραπεία επιβεβαίωσης φύλου (Gender affirming therapy, GAT) είναι ένας όρος που περιλαμβάνει όλες τις ιατρικές θεραπείες που σχετίζονται με τον επαναπροσδιορισμό του φύλου και περιλαμβάνει: α) τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Hormone Replacement Therapy, HRT) με σκοπό την αλλαγή των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, β) τη χειρουργική επέμβαση επαναπροσδιορισμού φύλου με σκοπό την αλλαγή των πρωτογενών χαρακτηριστικών (ορχεκτομή) και γ) άλλες χειρουργικές

Πίνακας 1. Σωματικές αλλαγές από την ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης και αναμενόμενος χρόνος εμφάνισής τους από την έναρξη της αγωγής

Επίδραση	Αναμενόμενος χρόνος έως την έναρξη δράσης	Αναμενόμενος χρόνος έως το μέγιστο αποτέλεσμα	Μονιμότητα εάν διακοπεί η θεραπεία
Μεγέθυνση μαστών και θηλής/θηλαίας άλω	2-6 μήνες	1-5 έτη	Μόνιμη
Διακοπή / αντιστροφή ανδρογενετικής αλωπεκίας	1-3 μήνες	1-2 έτη	Αντιστρεπτή
Αλλαγές διάθεσης, συμπεριφοράς και συναισθηματικότητας	Αδιευκρίνιστος	Αδιευκρίνιστος	Αντιστρεπτή
Ελάττωση μυϊκής μάζας/δύναμης	3-6 μήνες	1-2 έτη	Αντιστρεπτή
Σμίκρυνση πέους	-	-	-
Ελάττωση μεγέθους προστάτη	Αδιευκρίνιστος	Αδιευκρίνιστος	Αδιευκρίνιστη
Ελαττωμένη σεξουαλική ορμή	1-3 μήνες	3-6 μήνες	Αντιστρεπτή
Ελάττωση σπερματογένεσης / γονιμότητα	Άγνωστος	>3 έτη	Αντιστρεπτή ή μόνιμη
Ελαττωμένες αυτόματες πρωίνες στύσεις	1-3 μήνες	3-6 μήνες	Αντιστρεπτή
Ελάττωση μεγέθους όρχεων	3-6 μήνες	2-3 έτη	Άγνωστη
Σεξουαλική δυσλειτουργία	1-3 μήνες	Ποικίλος	Αντιστρεπτή
Ανακατανομή λίπους προς θηλυκό φαινότυπο	3-6 μήνες	2-5 έτη	Αντιστρεπτή
Λέπτυνση δέρματος / μειωμένη λιπαρότητα και ακμή	3-6 μήνες	Άγνωστος	Αντιστρεπτή
Λέπτυνση και επιβράδυνση ανάπτυξης τριχοφυΐας προσώπου και σώματος	4-12 μήνες	>3 έτη	Αντιστρεπτή
Μεταβολές στη φωνή	Μη μεταβολή	-	-
Διεύρυνση της λεκάνης	Αδιευκρίνιστος	Αδιευκρίνιστος	Μόνιμη

επεμβάσεις (μαστεκτομή, προσθετική μαστών, αφαίρεση τριχών)^{7,9}. Η HRT περιλαμβάνει τη χορήγηση ορμονών του φύλου και άλλων ορμονικών σκευασμάτων με τελικό σκοπό τα δευτερογενή χαρακτηριστικά των διεμφυλικών ατόμων να ταυτιστούν με την ταυτότητα του φύλου. Διακρίνεται σε ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης και αρρενοποίησης⁹.

Ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης

Η ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης χορηγείται σε διεμφυλικές γυναίκες που επιθυμούν να αναπτύξουν θηλυκά δευτερογενή χαρακτηριστικά φύλου και περιλαμβάνει φάρμακα που καταστέλλουν την παραγωγή τεστοστερόνης και προάγουν τη θηλεοποίηση (οιστρογόνα, προγεσταγόνα, αντι-ανδρογόνα)^{9,10}. Συνήθως, η αγωγή ξεκινά με οιστρογόνα και, εφόσον κριθεί απαραίτητο, συνδυάζεται με αντι-ανδρογόνα. Τα οιστρογόνα χορηγούνται σε διάφορες μορφές (ενέσιμα, διαδερμικά επιθέματα, δισκία από του στόματος). Οι δράσεις της ορμονικής θεραπείας θηλεοποίησης στις διεμφυλικές γυναίκες οδηγούν σε μεταβολές στα πρωτογενή και τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου. Οι διεμφυλικές γυναίκες, λίγους μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, θα παρατηρήσουν ελάττωση στο μέγεθος των όρχεων και αύξηση του μεγέθους των μαστών, ενώ παράλληλα θα εμφανιστεί διαφοροποίηση στα

δευτερογενή χαρακτηριστικά όπως ελάττωση της μυϊκής μάζας και ανακατανομή του σωματικού λίπους (Πίνακας 1)⁹.

Η αγωγή με ορμόνες θηλεοποίησης δεν είναι άμοιρη ανεπιθύμητων ενεργειών. Η λήψη οιστρογόνων φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και αύξησης της επίπτωσης χρονίων νοσημάτων, όπως οι διαταραχές των λιπιδίων, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) (Πίνακας 2)⁷.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες από την ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης

Πιθανότητα αυξημένος κίνδυνος	Πιθανά αυξημένος κίνδυνος	Αδιευκρίνιστος / Μη αυξημένος κίνδυνος
Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	Καρκίνος μαστού
Καρδιαγγειακά επεισόδια	Υπέρταση	
Αυξημένα τριγλυκερίδια	Αυξημένη προλακτίνη	
Παροδική αύξηση ηπατικών ενζύμων		
Χολολιθίαση		

Ορμονική θεραπεία αρρενοποίησης

Η ορμονική θεραπεία αρρενοποίησης χορηγείται σε διεμφυλικούς άνδρες που επιθυμούν να αναπτύξουν τα αρσενικά δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου. Συνίσταται σε εξωγενή χορήγηση τεστοστερόνης, η οποία χορηγείται από διάφορες οδούς (παρεντερικά, σε μορφή γέλης, υποδόρια εμφυτεύματα, διαδερμικά επιθέματα)^{9,10}. Οι πιο συνηθισμένες χρησιμοποιούμενες μορφές είναι οι ενδομυϊκές και υποδόριες ενέσεις. Σε αντίθεση με την ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης, τα άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία αρρενοποίησης συνήθως δεν χρειάζονται επιπρόσθετη ορμονική καταστολή οιστρογόνων. Οι θεραπευτικές δόσεις της τεστοστερόνης επαρκούν για να αναστείλουν την παραγωγή οιστρογόνων. Μετά την έναρξη της αγωγής, στους διεμφυλικούς άνδρες αρχίζουν να παρατηρούνται μεταβολές όπως διακοπή της έμμηνης ρύσης, αύξηση της μυϊκής μάζας, μεταβολή στην κατανομή του σωματικού λίπους σε άρρενα πρότυπα και μεταβολές όπως βάρυνση της φωνής και κλειτοριδομεγαλία (Πίνακας 3)⁹.

Αντίστοιχα με τις διεμφυλικές γυναίκες, η ορμονική θεραπεία αρρενοποίησης κατά την περίοδο της φυλομετάβασης των διεμφυλικών ανδρών παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως αύξηση βάρους, διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας και, σε μικρότερο βαθμό, αύξηση της συχνότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων και γυναικολογικών κακοηθειών (Πίνακας 4)¹¹.

Πίνακας 3. Σωματικές μεταβολές από την ορμονική θεραπεία αρρενοποίησης.

Αναστρέψιμες μεταβολές	Μη αναστρέψιμες μεταβολές
Αυξημένη λίμπιντο	Βάρυνση φωνής
Ανακατανομή σωματικού λίπους	Διαστριχισμός σώματος / προσώπου
Διακοπή ωορρηξίας και περιόδου	Ανδρογενετικού τύπου αλωπεκία
Αυξημένη μυϊκή μάζα	Διόγκωση κλειτορίδας
Αυξημένη εφίδρωση	Σύγκλιση επιφυσιακών πλακών
Ακμή	Ατροφία μαστών
Αυξημένος αιματοκρίτης	

Επίδραση των ορμονών του φύλου στην αγγειακή λειτουργία

Επίδραση της τεστοστερόνης στην αγγειακή λειτουργία

Οι υποδοχείς ανδρογόνων κατανέμονται ευρέως στους διάφορους ιστούς συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Διαμέσου αυτών, η τεστοστερόνη επάγει τις γενομικές και μη γενομικές δράσεις της^{12,13}. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι, *in vitro* και *in vivo*, η τεστοστερόνη προκαλεί αγγειοχάλαση σε κοίτες (στεφανιαία, μεσεντέρια, νεφρικά, μηριαία αγγεία) με ενδοθηλιο-εξαρτώμενους και μη ενδοθηλιο-εξαρτώμενους μηχανισμούς και μέσω διάνοιξης διαύλων καλίου και ανταγωνισμού του ασβεστίου¹⁴. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά την ενδοθηλιακή λειτουργία, οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης αυξάνουν τη σύνθεση και παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) μέσω ενεργοποίησης των σηματοδοτικών δρόμων extracellular-signal-regulated kinase (ERK) και phosphatidylinositol 3-OH kinase (PI3K)/Akt¹⁵. Ακόμη, η τεστοστερόνη επάγει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και την ικανότητα δημιουργίας αποικιών των πρόδρομων ενδοθηλιακών κυττάρων (Endothelial Progenitor Cells, EPCs)¹⁶. Μέσω του ενζύμου της αρωματάσης P450, μετατρέπεται σε οιστρογόνα, με αποτέλεσμα να ενεργοποιεί οιστρογονικούς (ERs) και ανδρογονικούς (AR) υποδοχείς. Ως αποτέλεσμα, μέσω των μοριακών δρόμων Akt, MAPK και της τυροσινικής κινάσης, ενεργοποιεί την ενδοθηλιακή συνθάση του NO (eNOS) και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση NO και αγγειοδια-

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες από την ορμονική θεραπεία αρρενοποίησης.

Πιθανότατα αυξημένος κίνδυνος	Πιθανά αυξημένος κίνδυνος	Αδιευκρίνιστος / Μη αυξημένος κίνδυνος
Αληθής πολυκυτταραιμία	Ελάττωση HDL	Οστεοπόρωση
Πρόσληψη βάρους	Παροδική αύξηση ηπατικών ενζύμων	Καρδιαγγειακά επεισόδια
		Υπέρταση
		Καρκίνος μαστού, τραχήλου, ωοθηκών, ενδομητρίου

στολή¹⁴. Σε αγγεία ποντικών απογυμνωμένα από ενδοθήλιο, η τεστοστερόνη προκαλεί αγγειοδιαστολή που δεν ελαττώνεται με αναστολή της eNOS ή αποκλεισμό των AR. Αντίθετα, η αγγειοδιαστολή ελαττώνεται με μη ειδικό αναστολέα των διαύλων καλίου, γεγονός που υποδηλώνει μη ενδοθηλιοεξαρτώμενους μηχανισμούς αγγειοδιαστολής που επάγονται από την τεστοστερόνη¹⁷. Όσον αφορά στην επίδραση στην αρτηριακή σκληρία, η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) είναι σημαντικά αυξημένη σε άνδρες με υπογοναδισμό. Ωστόσο, όταν χορηγήθηκε διαδερμική θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη και αυξήθηκε η βιοδιαθεσιμότητα των ανδρογόνων, διαπιστώθηκε ελάττωση του PWV, υποδηλώνοντας τον προστατευτικό ρόλο στην ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας¹⁸. Σε μελέτη υγιών ανδρών, οι χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης σχετίζονταν με μικροαγγειακή δυσλειτουργία, όπως αυτή εκτιμάται με τον δείκτη αντιδραστικής υπεραιμίας άκρων (digital Reactive Hyperemia Index, RHI), και αυξημένες ανακλάσεις του σφυγμικού κύματος, όπως αυτός εκτιμάται με τον δείκτη ενίσχυσης (Augmentation Index, AIx)¹⁹.

Πολλές πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η τεστοστερόνη επιβραδύνει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Στο πλαίσιο αυτό, γοναδεκτομημένοι ποντικοί που τρέφονται με δίαιτα υψηλής χοληστερόλης αναπτύσσουν επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση, που υποστρέφεται με τη χορήγηση τεστοστερόνης²⁰. Παρόμοια, σε ποντικούς με μη λειτουργικούς AR που σιτίστηκαν με δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη, η υποκατάσταση με τεστοστερόνη μείωσε την εναπόθεση λιπιδίων στην αορτή. Τέλος, σε πληθυσμιακές μελέτες, χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης σχετίζονται αντίστροφα με την αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων¹⁷.

Επίδραση των οιστρογόνων στην αγγειακή λειτουργία

Τα οιστρογόνα ασκούν σημαντική επίδραση στα αγγεία και τη λειτουργία τους, η οποία είναι πρωτίστως αγγειοδιασταλτική²¹. Η επίδραση αυτή διαφαίνεται στις αιμοδυναμικές μεταβολές της κήσης, που περιλαμβάνουν την αύξηση του όγκου αίματος, της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής, με συνοδό πτώση της συστηματικής ΑΠ, ιδιαίτερα της διαστολικής. Τα ευρήματα αυτά αποδίδονται στην ελάττωση των συστηματικών αγγειακών

αντιστάσεων και την ελάττωση του αγγειακού τόνου²².

Σε μη εγκύους, τα οιστρογόνα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αυξημένη παραγωγή NO και την προστασία από την αθηροσκλήρωση, καθώς η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί βασικό μηχανισμό της αθηροσκλήρωσης. Πιο συγκεκριμένα, η συστηματική χορήγηση N-omega-nitro-L-argininemetylester (L-NAME), ενός μη εκλεκτικού αναστολέα της συνθάσης του NO, σε υπερχοληστερολεμικά πειραματόζωα που λαμβάνουν 17β-οιστραδιόλη, ελαττώνει την αντι-αθηροσκληρωτική δράση των οιστρογόνων χωρίς να ελαττώνονται οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης, γεγονός που υποδηλώνει τον προστατευτικό ρόλο του NO²³. Επίσης, δεδομένα για την αντι-αθηροσκληρωτική δράση των οιστρογόνων έχουν προκύψει από πειραματικά μοντέλα, όπου η χορήγηση οιστρογόνων αναστέλλει την μεσολαβούμενη από την ιντερλευκίνη-1 έκφραση του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1), της E-σελεκτίνης και του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 (ICAM-1). Αντίθετα, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η υποκατάσταση με διαδερμικό επίθεμα οιστραδιόλης επί 12 μήνες, μειώνει τις συγκεντρώσεις ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνης του ορού²⁴. Ακόμη, η χορήγηση οιστρογόνων σε υπερχοληστερολεμικά πειραματόζωα όπου έχουν αφαιρεθεί οι ωθήκες μειώνει την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο (πρώιμοι φλεγμονώδους μηχανισμού της αθηροσκλήρωσης) και τη μετανάστευσή τους²⁵. Τα οιστρογόνα μπορούν να επάγουν ανεξάρτητες από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις *in vitro* και *in vivo*. Έχει αποδειχθεί η παρακρινική και αυτοκρινική δράση τους στα λεία μυϊκά κύτταρα²¹, η οποία καθορίζεται από παράγοντες όπως η θέση των λείων μυϊκών κυττάρων στο αγγειακό δίκτυο, το μικροπεριβάλλον τους, η φαινοτυπική τους κατάσταση, το είδος του οιστρογόνου και η ηλικία. Σε γενικές γραμμές, η θεραπεία με οιστρογόνα και οι υψηλές συγκεντρώσεις 17β-οιστραδιόλης κατά την ωοθυλακιορρηξία σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων μέσω αναστολής αυξητικών παραγόντων. Αντίθετα, οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις 17β-οιστραδιόλης κατά την προ-εφηβική και μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία προάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων²⁶. Ένα μέρος των αντι-αθηροσκληρωτικών

ιδιοτήτων των οιστρογόνων έχει αποδοθεί στη μεταβολή των λιπιδίων του πλάσματος (αύξηση HDL, ελάττωση LDL-χοληστερόλης)²⁷.

Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί ότι, παρ' όλο που ο βαθμός αγγειακής δυσλειτουργίας και οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι συγκρίσιμοι σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες, ο ρυθμός μεταβολής τους είναι χαμηλότερος σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Αυτές οι σχετιζόμενες με την ηλικία και το φύλο διαφορές στην πρόοδο της αγγειακής δυσλειτουργίας, έχουν αποδοθεί στις αντιφλεγμονώδεις, αντι-αθηροσκληρωτικές και αγγειοδιασταλτικές δράσεις των οιστρογόνων. Γι' αυτό τον λόγο, μελέτες παρατήρησης συμπεραίνουν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα προσδίδει καρδιαγγειακή προστασία στις υγιείς μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες^{28,29}.

Ορμονική θεραπεία κατά τη θεραπεία επιβεβαίωσης του φύλου: Επίδραση στην αγγειακή λειτουργία

Παρ' ότι δεν υπάρχουν ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα αναφορικά με τον πληθυσμό των διεμφυλικών ατόμων, εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύουν το 0,3%-0,5% του γενικού πληθυσμού. Τα διεμφυλικά άτομα αποτελούν έναν πληθυσμό που εκτίθεται σε πολλούς δυσμενείς κοινωνικούς και ψυχικούς παράγοντες, χωρίς, ωστόσο, να αντιπροσωπεύονται επαρκώς σε ιατρικές μελέτες (φαρμακευτικές και άλλες)³⁰.

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης που λαμβάνουν τα διεμφυλικά άτομα στο πλαίσιο της επιβεβαίωσης του φύλου, τα εκθέτει σε υψηλές δόσεις ορμονικών σκευασμάτων, με αποτέλεσμα την πρόκληση σωματικών μεταβολών και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως θρομβοεμβολική νόσος, αρτηριακή υπέρταση, κακοήθειες, ΣΔ και κατάθλιψη³¹⁻³³.

Υπάρχουν λίγα μόνο δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της ορμονικής θεραπείας επιβεβαίωσης του φύλου (θηλεοποίησης και αρρενοποίησης) στην αγγειακή λειτουργία, όπως αυτή αξιολογείται με δείκτες μακρο- και μικροαγγειακής λειτουργίας, καθώς και στο ανοσιακό, φλεγμονώδες υπόβαθρο των διεμφυλικών ατόμων.

Μία μελέτη που διερεύνησε την ενδοθηλιακή λειτουργία με τη μέθοδο της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (Flow-Mediated Dilatation, FMD) σε 11 trans άνδρες που έλαβαν τεστοστερόνη

και 20 cis γυναίκες που βρίσκονταν στην πρώιμη ωοθηλική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, η FMD ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους διεμφυλικούς άνδρες έναντι των γυναικών, εύρημα ενδεικτικό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας³⁴. Όσον αφορά την επίδραση της ορμονικής θεραπείας στην ΑΠ, σε μία συστηματική ανασκόπηση 14 μελετών που συμπεριέλαβαν 1.309 διεμφυλικά άτομα (50% άνδρες και 50% γυναίκες), στους διεμφυλικούς άντρες δεν μεταβλήθηκε η ΑΠ ενώ στις διεμφυλικές γυναίκες παρατηρήθηκαν αυξήσεις και μειώσεις της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ). Σε κάθε περίπτωση, λόγω ανεπαρκών δεδομένων, δεν κατέστη σαφής η επίδραση της ορμονικής θεραπείας στην ΑΠ³⁵. Η πιο πρόσφατη και μεγαλύτερη μελέτη παρατήρησης, που αξιολόγησε τη δράση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης στην ΑΠ, συμπεριέλαβε 470 διεμφυλικά άτομα (247 διεμφυλικές γυναίκες και 223 άνδρες), στα οποία διεξήχθησαν μετρήσεις ΑΠ για χρονικό διάστημα έως 57 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της ΣΑΠ (2,6 mmHg) στους διεμφυλικούς άνδρες και σημαντική ελάττωση (4 mmHg) στις διεμφυλικές γυναίκες, εντός των πρώτων τεσσάρων μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Οι μεταβολές αυτές διατηρήθηκαν σε όλο το διάστημα της παρακολούθησης. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) σε καμία ομάδα³⁶. Τέλος, όσον αφορά το ανοσιακό περιβάλλον, σε μια μελέτη 157 διεμφυλικών ανδρών που τους χορηγήθηκε ενδομυϊκά τεστοστερόνη επί 12 εβδομάδες, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ λευκών αιμοσφαιρίων και ενδοθηλίου, λόγω της σημαντικής αύξησης της κύλισης και της προσκόλλησης των πολυμορφοκυττάρων. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση μορίων προσκόλλησης, όπως το VCAM-1 και η E-σελεκτίνη, και προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως η ιντερλευκίνη-6 και ο TNFα. Τα αποτελέσματα αυτά επισήμαναν την αναγκαιότητα αξιολόγησης και ελέγχου του καρδιαγγειακού κινδύνου αυτής της ομάδας ατόμων³⁷.

Συμπερασματικά, υπάρχουν λίγα μόνο δεδομένα όσον αφορά τις αγγειακές μεταβολές που συντελούνται σε μικρο- και μακροαγγειακό επίπεδο και την επίδραση στον ανοσιακό μηχανισμό από τη θεραπεία ορμονικής επιβεβαίωσης του φύλου που λαμβάνουν τα διεμφυλικά άτομα. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα άτομα αυτά εκτίθενται σε ορμονικό φορτίο το οποίο έχει συνδεθεί με αυ-

ξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και του οποίου οι συνέπειες δεν είναι πλήρως μελετημένες. Οι μελέτες που θα βοηθήσουν στην κατανόηση της νέας ισορροπίας που επέρχεται στο σώμα των διεμφυλικών ατόμων θα αποτελέσουν τη βάση για τη στοχευμένη αντιμετώπιση των προβλημάτων υγείας που θα προκύψουν. Επιπρόσθετα, η τακτική παρακολούθηση των διεμφυλικών ατόμων θα βοηθήσει στον εντοπισμό των παθήσεων που παρουσιάζουν τον υψηλότερο επιπολασμό στον πληθυσμό αυτό και θα αξιήσει την επαγρύπνηση για την εμφάνισή τους και την ορθότερη αντιμετώπισή τους.

SUMMARY

K. Mastrogiannis, A. Lazaridis, A. Triantafyllou, A. Malliora, K. Theoharis, D.G. Goulis, M. Doulas, E. Gkaliagkousi

Vascular function and immune response during gender affirming therapy

Arterial Hypertension 2023; 32: 39-46.

Transgender people perceive their gender identity or gender expression differently from the gender assigned to them at birth. A fraction of transgender people undergo hormone replacement therapy (masculinizing or feminizing) resulting in multiple physical changes, even more undesirable side effects due to exposure to a high hormonal milieu. Despite the physiological effects of testosterone and estrogens on vascular structure and function including endothelial function, atherosclerosis and arterial stiffness, the effect of sex-affirming hormones on micro- and macrovascular function and the immune microenvironment of transgender individuals is not well studied. This review presents and critically appraises the literature on the effect of sex-affirming hormones on micro- and macrovascular function and the immune environment of transgenders.

Key-words: vascular function, gender affirming therapy, transsexuals, gender hormones.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Money J, Ehrhardt AA. Gender dimorphic behavior and fetal sex hormones. *Recent Prog Horm Res* [Internet]. 1972 [cited 2022 Oct 30]; 28: 735-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4569236/>
2. Udry_Nature_Gender.
3. Prince V. Sex vs. Gender. *International Journal of Transgenderism* [Internet]. 2005 Dec 19 [cited 2022 Oct 30]; 8(4). Available from: http://resolver.scholarsportal.info/resolve/15532739/v08i0004/29_svg.xml
4. Morrow DF, Messinger L. Sexual orientation and gender expression in social work practice: working with gay, lesbian, bisexual, and transgender people. 2006 [cited 2022 Oct 30];513. Available from: <https://www.perlego.com/book/775532/sexual-orientation-and-gender-expression-in-social-work-practice-working-with-gay-lesbian-bisexual-and-transgender-people-pdf>
5. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of transgender medicine. *Endocrine Reviews* 2018; 40: 97-117.
6. Atkinson SR, Russell D. Gender dysphoria. *Aust Fam Physician* [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 30]; 44(11): 792-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26590617/>
7. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. *International Journal of Transgenderism* 2012 Aug; 13(4): 165-232.
8. del Barrio V. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Encyclopedia of Applied Psychology*, Three-Volume Set. 2004; 607-14.
9. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric / gender-incongruent persons: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017; 102(11): 3869-903.
10. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. <https://doi.org/10.1080/155327392011700873> [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Oct 31]; 13(4): 165-232. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15532739.2011.700873>
11. Connelly PJ, Freel EM, Perry C, et al. Gender-Affirming Hormone Therapy, Vascular Health and Cardiovascular Disease in Transgender Adults. *Hypertension* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Nov 1]; 74(6): 1266-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31656099/>
12. Lorigo M, Mariana M, Oliveira N, Lemos MC, Cairrao E. Vascular Pathways of Testosterone: Clinical Implications. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2020; 13: 55-72.
13. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: A vascular hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology* 2013; 217(3).
14. Lopes RAM, Neves KB, Carneiro FS, Tostes RC. Testosterone and vascular function in aging. *Frontiers in Physiology* 2012; 3.
15. Goglia L, Tosi V, Sanchez AM, et al. Endothelial regulation of eNOS, PAI-I and t-PA by testosterone and dihydrotestosterone in vitro and in vivo. *Mol Hum Reprod* 2010 Jun 14; 16(10): 761-9.
16. Hotta Y, Kataoka T, Kimura K. Testosterone Deficiency and Endothelial Dysfunction: Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine, and Endothelial Progenitor Cells. *Sexual Medicine Reviews* 2019; 7: 661-8.
17. Gagliano-Juca T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. Vol. 16, *Nature Reviews Cardiology* 2019; 16: 555-74.
18. Yaron M, Greenman Y, Rosenfeld JB, et al. Effect of testosterone replacement therapy on arterial stiffness in older hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(5): 839-46.
19. Corrigan FE, al Mheid I, Eapen DJ, et al. Low testosterone in men predicts impaired arterial elasticity and

- microvascular function. *Int J Cardiol* 2015 Jun 12; 194: 94-9.
20. Li SJ, Li XY, Li Y. Regulation of atherosclerotic plaque growth and stability by testosterone and its receptor via influence of inflammatory reaction. *Vascul Pharmacol* 2008 Jul; 49(1): 14-8.
 21. Haynes MP, Russell KS, Bender JR. Molecular mechanisms of estrogen actions on the vasculature. *Journal of Nuclear Cardiology* 2000; 7(5): 500-8.
 22. White RE. Estrogen and vascular function [Internet]. Available from: www.elsevier.com/locate/vph
 23. Antonio C, Nascimento DO, Kauser K, Rubanyi GM, Nascimento D. Downloaded from www.physiology.org/journal/ajpheart at Midwestern Univ Lib (132.174.254.157) on February 14 [Internet]. 2019. Available from: www.physiology.org/journal/ajpheart
 24. Nyberg M, Seidelin K, Andersen TR, Overby NN, Hellsten Y, Bangsbo J. Biomarkers of vascular function in premenopausal and recent postmenopausal women of similar age: effect of exercise training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Nov 1]; 306(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24477543/>
 25. Dama A, Baggio C, Boscaro C, Albiero M, Cignarella A. Estrogen receptor functions and pathways at the vascular immune interface. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22.
 26. Dehaini H, Fardoun M, Abou-Saleh H, El-Yazbi A, Eid AA, Eid AH. Estrogen in vascular smooth muscle cells: A friend or a foe? *Vascular Pharmacology* 2018; 111: 15-21.
 27. Kwang *, Koh K. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation [Internet]. Vol. 55, *Cardiovascular Research*. 2002. Available from: www.elsevier.com/locate/cardiore
 28. Smiley D, Khalil R. Estrogenic Compounds, Estrogen Receptors and Vascular Cell Signaling in the Aging Blood Vessels. *Curr Med Chem* 2009; 16(15): 1863-87.
 29. Khalil RA. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. Vol. 86, *Biochemical Pharmacology* 2013; 86: 1627-42.
 30. Reisner SL, Poteat T, Keatley JA, et al. Global Health Burden and Needs of Transgender Populations: A Review. *Lancet* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2022 Oct 31]; 388(10042): 412. Available from: [/pmc/articles/PMC7035595/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29216353/)
 31. Auer MK, Ebert T, Pietzner M, et al. Effects of Sex Hormone Treatment on the Metabolic Syndrome in Transgender Individuals: Focus on Metabolic Cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Nov 21]; 103(2): 790-802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29216353/>
 32. Getahun D, Nash R, Flanders WD, et al. Cross-sex Hormones and Acute Cardiovascular Events in Transgender Persons: A Cohort Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Aug 21 [cited 2022 Nov 21]; 169(4): 205-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987313/>
 33. de Blok CJ, Wiepjes CM, van Velzen DM, et al. Mortality trends over five decades in adult transgender people receiving hormone treatment: a report from the Amsterdam cohort of gender dysphoria. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Nov 21]; 9(10): 663-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34481559/>
 34. Gulanski BI, Flannery CA, Peter PR, Leone CA, Stachenfeld NS. Compromised endothelial function in transgender men taking testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Nov 4]; 92(2): 138-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765022/>
 35. Connelly PJ, Clark A, Touyz RM, Delles C. Transgender adults, gender-affirming hormone therapy and blood pressure: A systematic review. Vol. 39, *Journal of Hypertension* 2021; 39: 223-30.
 36. Banks K, Kyinn M, Leemaqz SY, Sarkodie E, Goldstein D, Irwig MS. Blood Pressure Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy in Transgender and Gender-Diverse Adults. *Hypertension* 2021; 2066-74.
 37. Iannantuoni F, Salazar JD, Martinez de Maranon A, et al. Testosterone administration increases leukocyte-endothelium interactions and inflammation in transgender men. *Fertil Steril* 2021 Feb 1; 115(2): 483-9.