



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ  
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά  
μαθήματα ΠΠ

# Διαφυλικοί

Ενότητα 1: Κεντρικό νευρικό σύστημα

Νεοκλής Α. Γεωργόπουλος

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Ιατρικής

# Σκοποί ενότητας

- Αλληλεπίδραση ορμονών και νευρωνικών κυκλωμάτων.
- Συσχέτιση ορμονικών παραγόντων με αναπαραγωγικούς και συμπεριφορικούς φαινότυπους.

# Περιεχόμενα ενότητας

- Φύλο και εγκέφαλος
- Λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια
- Διαφυλικοί
- Η ψυχική συνιστώσα της ανθρώπινης σεξουαλικότητας
- Female sexual dysfunction

# Male to female transsexuals

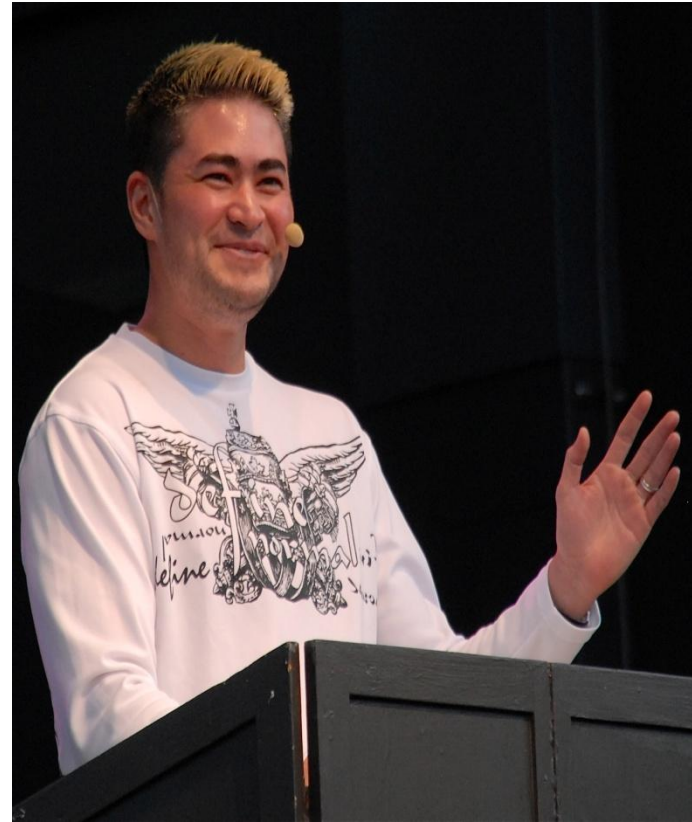


[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/87/Seattle\\_Pride\\_1995\\_-\\_drag\\_queen.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/87/Seattle_Pride_1995_-_drag_queen.jpg)

[http://it.wikipedia.org/wiki/Drag\\_queen#/media/File:Raven\\_\(drag\\_queen\).jpg](http://it.wikipedia.org/wiki/Drag_queen#/media/File:Raven_(drag_queen).jpg)

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4d/Drag\\_queen\\_valkiria.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4d/Drag_queen_valkiria.jpg)

# Female to male transsexuals



[http://en.wikipedia.org/wiki/Trans\\_man#/media/File:Thomas\\_Beatie\\_p%C3%A5\\_Stockholm\\_Pride\\_2011.JPG](http://en.wikipedia.org/wiki/Trans_man#/media/File:Thomas_Beatie_p%C3%A5_Stockholm_Pride_2011.JPG)

[http://en.wikipedia.org/wiki/Trans\\_man#/media/File:Buckangel\\_cowboy.JPG](http://en.wikipedia.org/wiki/Trans_man#/media/File:Buckangel_cowboy.JPG)

# Διαφυλισμός

- **ΟΡΙΣΜΟΣ:** Κατάσταση όπου ένα άτομο με φυσιολογική φαινομενικά διαφοροποίηση του ενός φύλου είναι πεπεισμένο ότι αποτελεί μέλος του άλλου φύλου και παρουσιάζει μία ακατανίκητη επιθυμία να ανήκει και να ζει σε αυτό το φύλο ορμονικά, ανατομικά και ψυχοκοινωνικά.
- **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**  
1/3000- 1/30000, 1/1 στην εφηβεία, 3/1 στην ενήλικη ηλικία (βιολογικοί άνδρες/γυναίκες)
- **Νέα Ζηλανδία 2008**  
male-to-female transsexualism 1:3.639  
female-to-male transsexualism 1:22.714  
Συνολικά: 1:6364
- **Βέλγιο 2007**  
male-to-female transsexualism 1:12,900  
female-to-male transsexualism 1:33,800

# Διαφυλικοί-(Transsexuals)

- “ I felt my body was a prison cell.
- There were no windows. I could not find the key;
- I could not get out; I could not breathe”.

# Case report

- A 31 MFT was brought to the emergency
- after a self attempted castration and penectomy
- Physical examination: no anatomic abnormalities
- History:
- Effeminate as a child, never had sexual arousal
- Sexually attracted to the same sex
- Aversion towards his biological sex characteristics
- Suicidal ideation



# Pr Louis Gooren

- Over the last 20-30 years, transsexualism has become a medical category.
- It is source of intense suffering and it deserves our compassion and medical expertise in providing a better life to those, who entirely beyond their own will and responsibility have to experience that their sex is “wrong”
- **Endocrinologist**  
**Professor of Transsexology**  
**Vrije University Medical Center**

# Treatment of Transsexuals with Cross-Sex Hormones

## Long-Term Treatment of Transsexuals with Cross-Sex Hormones: Extensive Personal Experience

Louis J. Gooren, Erik J. Giltay, and Mathijs C. Bunck

Department of Endocrinology (L.J.G., M.C.B.), Vrije Universiteit University Medical Center, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands; and Leiden University Medical Center (E.J.G.), Department of Psychiatry, 2333 ZA Leiden, The Netherlands

**Context:** Transsexuals receive cross-sex hormone treatment. Its short-term use appears reasonably safe. Little is known about its long-term use. This report offers some perspectives.

**Setting:** The setting was a university hospital serving as the national referral center for The Netherlands (16 million people).

**Patients:** From the start of the gender clinic in 1975 up to 2006, 2236 male-to-female and 876 female-to-male transsexuals have received cross-sex hormone treatment. In principle, subjects are followed up lifelong.

**Interventions:** Male-to-female transsexuals receive treatment with the antiandrogen cyproterone acetate 100 mg/d plus estrogens (previously 100  $\mu$ g ethinyl estradiol, now 2–4 mg oral estradiol valerate/d or 100  $\mu$ g transdermal estradiol/d). Female-to-male transsexuals receive parenteral testosterone esters 250 mg/2 wk. After 18–36 months, surgical sex reassignment including gonadectomy follows, inducing a profound hypogonadal state.

**Main Outcome Measures:** Outcome measures included morbidity and mortality data and data assessing risks of osteoporosis and cardiovascular disease.

**Results:** Mortality was not higher than in a comparison group. Regarding morbidity, with ethinyl estradiol, there was a 6–8% incidence of venous thrombosis, which is no longer the case with use of other types of estrogens. Continuous use of cross-sex hormones is required to prevent osteoporosis. Androgen deprivation plus an estrogen milieu in male-to-female transsexuals has a larger deleterious effect on cardiovascular risk factors than inducing an androgenic milieu in female-to-male transsexuals, but there is so far no elevated cardiovascular morbidity/mortality. Low numbers of endocrine-related cancers have been observed in male-to-female transsexuals.

**Conclusions:** Cross-sex hormone treatment of transsexuals seems acceptably safe over the short and medium term, but solid clinical data are lacking. (*J Clin Endocrinol Metab* 93: 19–25, 2008)



# ΑΝΗΡ



# ΑΝΗΡ

ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ  
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

OFFICIAL JOURNAL  
OF THE HELLENIC SOCIETY OF  
ANDROLOGY

ΤΟΜΟΣ 6ος ΤΕΥΧΟΣ 4ο ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2004

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

**ειδικό αφιέρωμα**

**special issue**

• ΔΙΑΦΥΛΙΚΟΙ

• TRANSSEXUALS



MEDLINE, ΖΑΝ ΜΟΡΕΑΣ 114, 152 31 ΧΑΛΑΝΔΡΙ

# Brain Sexual Differentiation

## Fetal brain development

- **Organizational actions**
- Neuroactive steroids:  
Neurotrophic factors  
Neurotransmitters  
Second messenger pathways cross-talks

## Adult brain

- **Activational actions**
- Neural and Endocrine conditions
- Endocrine disruptors

**Behavior:** Male, Female

# Central metabolism of sex steroids

- Testosterone is converted to Dihydrotestosterone via 5 $\alpha$ -reductase
- Dihydrotestosterone binds to Androgen receptor
- Dihydrotestosterone is converted to 3 $\alpha$ -DIOL derivatives
- 3 $\alpha$ -DIOL derivatives bind to Estrogen receptor  $\beta$  and exert non-genomic signals via GABA-A receptors
  
- Testosterone is converted to Estradiol via CNS aromatase
- Estradiol binds to Estrogen receptor  $\alpha$
- CNS aromatase is expressed in frontal cortex, diencephalon, hippocampus, amygdala, bed nucleus of the stria terminalis, hypothalamus.

# Female-Male Brain differences

- Males have larger brains in absolute numbers (7-10%).  
Size-normalized brains: Males have larger frontal medial lobes and amygdala and smaller frontal and medial paralimbic areas.
- Male brains are more asymmetric.
- Males have slightly larger *corpus callosum*.
- Hypothalamic differences: Males have a more spherical SCN and a larger SDN-POA.

# Androgen receptors hypothalamus

- Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus
- SDN: Sexual dimorphic nucleus
  1. Sexual behavior
  2. Copulatory behavior
  3. Integration of sexual motivation with copulatory program
- BNST: Bed Nucleus of Stria Terminalis
  1. Sexual behavior
  2. Anxiety and stress response

**Υπάρχει γενετική προδιάθεση;**



# Female-to-Male Transsexuals

Psychoneuroendocrinology, 1998

A higher rate of hyperandrogenic disorders

- $\left\{ \begin{array}{l} T + \Delta 4A \\ T / SHBG \end{array} \right\} \quad F-T-M > C \quad p < 0,05$
- NC-CAH  $F-T-M > C$  50% vs 13,3%

Phenotype	F-T-M	C
PCO-U/S	8/9 (89%)	<20%
Oligomenorrhea	82%	0
Hirsutism	53%	14%
Adiposity	25%	0

Body build towards masculinization

# Cognitive ability and cerebral lateralization in transsexuals

Psychoneuroendocrinology, 1998

MFT }  
FMT } Early onset, not hormonally treated

vs

Normal males  
and females

- Gender differences on various tests were pronounced
- The two transsexual groups occupied a position *between* these two groups

Organizational hormonal influences on the brain may have an effect on the development of cross gender identity

# Androgen receptor repeat length polymorphism associated with M-T-F

- There is a likely genetic component to transsexualism, and genes involved in sex steroidogenesis are good candidates. We explored the specific hypothesis that male-to-female transsexualism is associated with gene variants responsible for undermasculinization and/or feminization. Specifically, we assessed the role of disease-associated repeat length polymorphisms in the androgen receptor (AR), estrogen receptor beta (ERbeta), and aromatase (CYP19) genes.
- A significant association was identified between transsexualism and the AR allele, with transsexuals having longer AR repeat lengths than non-transsexual male control subjects ( $p=.04$ ). No associations for transsexualism were evident in repeat lengths for CYP19 or ERbeta genes. Individuals were then classified as short or long for each gene polymorphism on the basis of control median polymorphism lengths in order to further elucidate possible combined effects. No interaction associations between the three genes and transsexualism were identified.

# BNST

- Male-to-Female Transsexuals Have Female Neuron Numbers in a Limbic Nucleus
- BNST
- **Kruijver, JCEM 2000**

# Θεραπευτικοί Χειρισμοί

# Κλινική διαχείριση : 3φάσεις

## 1<sup>η</sup> φάση-διάγνωση

- Ερωτηματολόγια
- Διαφορική Διάγνωση

## 2<sup>η</sup> φάση-τριαδική θεραπεία

- «Ψυχολογική θεραπεία » ? !                      Ψυχίατρος

- Real life experience

Διάρκεια 3 μήνες-1 έτος

Παράλληλη έναρξη ορμονικής αγωγής

Ενδοκρινολόγος

## 3<sup>η</sup> φάση-βιοιατρικές παρεμβάσεις

- Ορμονική θεραπεία (μερικώς αναστρέψιμες)
- Χειρουργική θεραπεία (μη αναστρέψιμες)

# Κλινική Διαχείριση I, II

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ (I)

### 1<sup>η</sup> φάση-διάγνωση

- Cross-dressing, τύποι σεξουαλικών εμπειριών, σεξουαλική συμπεριφορά, φαντασιώσεις, έλξη, εικόνα για το σώμα, ερωτηματολόγια
- Διαφορική Διάγνωση:
  - από ομοφυλόφιλους
  - από φετιχισμό για ένδυση με τα ρούχα του άλλου φύλου σε ετερόφυλους ή αμφίφυλους που διεγείρονται έτσι
  - από cross-dressing για προσωρινή αίσθηση να ανήκεις στο άλλο φύλο
  - από άτομο χωρίς σεξουαλικές επαφές, χωρίς ταυτότητα, που θέλουν να «ξεφορτωθούν» τα γεννητικά τους όργανα
  - από σχιζοφρένεια ή ψευδαισθήσεις

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ (II)

### 2<sup>η</sup> φάση-Τριαδική θεραπεία

- Ψυχοθεραπεία
  - Ψυχολογικές παρεμβάσεις
  - Part time cross-living
  - Group therapy-Family therapy

# Κλινική Διαχείριση III

## 2<sup>η</sup> φάση-Τριαδική θεραπεία

- Real life experience
- Μόνιμη ζωή στον ρόλο του αντίθετου φύλου
- Ευκαιρία να εκτιμήσουν δια ζώσης τις οικογενειακές, εκπαιδευτικές και νομικές συνέπειες
- Ευκαιρία να δουν πώς αντιδρούν οι άλλοι
- Ευκαιρία να δουν αν πραγματώνονται οι φαντασιώσεις τους

\*\* Διάρκεια 3m-1y

Minimum 1y πριν το χειρουργείο

Ενδεχόμενο παράλληλης έναρξης ορμονικής αγωγής



# Στόχος της ορμονικής αγωγής

Η απόκτηση όσο το δυνατόν περισσότερων χαρακτηριστικών του επιθυμητού φύλου καθώς δεν είναι δυνατή η πλήρης εξάλειψη των χαρακτήρων του αρχικού φύλου

# Κλινική Διαχείριση IV, V

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ (IV)

### 3<sup>η</sup> φάση-Βιοιατρικές παρεμβάσεις

- ΠΛΗΡΩΣ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΕΣ
- Ορμόνες καθυστέρησης εφηβείας (LHRH a) από την εφηβεία
- Άρση της γοναδικής παραγωγής στεροειδών του φύλου και επανέναρξη του προεφηβικού σταδίου

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ (V)

### 3<sup>η</sup> φάση-Βιοιατρικές παρεμβάσεις

- ΜΕΡΙΚΩΣ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ
- Οιστρογόνα +- GnRHα, αντιανδρογόνα +- προγεσταγόνα στους άνδρες ( MtF )
- Ανδρογόνα στις γυναίκες ( FtM )

# Κλινική Διαχείριση VI

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ (VI)

### 3<sup>η</sup> φάση-Βιοιατρικές παρεμβάσεις

- ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ
  - Χειρουργείο (>18 ετών)  
κολποπλαστική, κλειτοροπλαστική, φαλλοπλαστική,  
νεο-όσχεο, φαλλική πρόθεση, αιδοιοπλαστική
  - Μαστεκτομή
  - Ολική υστερεκτομή

**Female to male transsexuals**

# Περίπτωση 1η

Θήλυ 21 ετών

ΑΙΤΙΑ ΠΡΟΣΕΛΕΥΣΗΣ: Δυσφορία φύλου

✓ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ ΑΠΟ ΨΥΧΙΑΤΡΟ ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΙΚΟΥΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥΣ

ΑΤΟΜΙΚΟ - ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ

ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ:

Ουδέν αξιοσημείωτο

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ

ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

Εμμηναρχή σε ηλικία 15 ετών,  
ΕΡ:κφ

ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Από παιδική ηλικία συμπεριφορά  
άρρενος

Μη αποδοχή από οικογενειακό  
περιβάλλον

Χωρίς ερωτικό σύντροφο

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ:

Βάρος 53,6 kgr

Ύψος 169 cm

Ακμή προσώπου, ράχης: ελάχιστη

Τριχοφυΐα: κφ

Ανάπτυξη μαστών κφ- Tanner V

Έξω γεννητικά όργανα κφ

(Κλειτορίδα:2,5 x 1,5 cm)

Λοιπή κατά συστήματα εξέταση κφ

# ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

FT4 : 19,0 pg/ml (8,0-20,0)  
TSH : 2,4 µIU/ml (0,25-4,0)  
FSH : 10,2 IU/l (3,4-33,1) \*  
LH : 25,6 IU/l (2,9-41,1) \*  
E2 : 263,0 pg/ml (127-476) \*  
Δ4A : 2,6 ng/ml (0,1-2,99)  
17OHP : 2,1 ng/ml (0,4-4,3)  
DHEA-S: 2150,0 ng/ml (300-3330)  
Testo : 0,45 ng/ml (0,1-0,8)  
SHBG : 39,4 nmol/l (20,0-85,0)

- b:13,5, WBC :6280,
- PLT :299000,
- SGOT/SGPT :18/14,
- γGT:39,0 Tbil:1,2,
- Λιπίδια-CHOL κφ

**U/S ΗΠΑΤΟΣ-ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ:** κφ

**ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΩΝ:** κφ

**U/S ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ:** μέγεθος-ηχοδομή κφ

**U/S μήτρας-ωοθηκών:** Ενδομήτριο 3,6 mm. Ωοθήκες κφ.

HEΓ (-)

# Θεραπευτική προσέγγιση

## ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΑΛΛΑΓΗ ΦΥΛΟΥ (II)

- Στόχος: η αρρενοποίηση και η διακοπή της εμμήνου ρύσεως
- Εστέρες Τεστοστερόνης (ενδεκανοϊκή ) σε δόσεις 200-250 mg IM / 2w
- Ενδεκανοϊκή Τεστοστερόνη 1000mg IM / 10-12 w
- Γέλη Τεστοστερόνης
- Προγεσταγόνο για διακοπή εμμήνου ρύσεως

Ενδεκανοϊκή Τεστοστερόνη

**250 mg**

**1/3 amp IM / 15d (x2)**

**3 εβδομάδες\***

Ε.Ρ. τακτική

Επιθετικότητα (-)

Ενδεκανοϊκή Τεστοστερόνη

**250 mg**

**1/2 amp IM / 10d (x2)**

**\*6 εβδομάδες\***

Αυξημένη τριχοφυΐα στα κάτω άκρα,  
στην κάτω κοιλία και μεσοστερνικά  
Κνησμός και οίδημα αιδοίου

# Long-Acting Intramuscular Testosterone Undecanoate for Treatment of Female-to-Male Transgender Individuals-I

Parameter	Average values SD	Normal values
Age	33 ± 6.0	
Testosterone baseline	0.5 ± 0.27	0.2–0.6
Testosterone 6 weeks	4.5 ± 1.0*	2.4–8.3
Testosterone 18 weeks	6.5 ± 1.2	2.4–8.3
Testosterone 1 year	5.5 ± 1.8	2.4–8.3
Dihydrotestosterone baseline	103.8 ± 51.6	23–192
Dihydrotestosterone 1 year	1,081 ± 369.7*	310–1,463
Estradiol baseline	43.1 ± 40.7	11.0–69.0
Estradiol 1 year	18.8 ± 11.7*	<50.0

Jens W. Jacobsen, MD, et al.

Hamburg, Center for Hormonal and Metabolic Diseases, Reproductive Endocrinology, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam,



# Ενδεκανοϊκή Τεστοστερόνη

Ενδεκανοϊκή Τεστοστερόνη

**250 mg**

**2/3 amp IM / 20d**

**(7 μήνες αγωγή)**

σταδιακά κοινωνική αποδοχή  
μη οικογενειακή αποδοχή  
αυξημένη αυτοπεποίθηση

- Καλή ανοχή.
- Διακοπή E.P.
- Ακμή προσώπου (++).
- Τριχοφυΐα προσώπου (++) (ξύρισμα).
- Τριχοφυΐα εφηβαίου-κοιλίας τύπου άρρενος.
- αύξηση μεγέθους κλειτορίδας και τριβή στο εσώρουχο.
- ελάττωση μεγέθους μαστών.
- εικόνα αβαθούς οσχέου στα μεγάλα χείλη του αιδοίου, σχηματισμός ακροποσθίας 1,5 cm.
- Libido αμετάβλητη, sex (-), αυνανισμός (+) → εντονότερη οργασμική εμπειρία, αυξημένα κολπικά υγρά.

# FTM: Μεταμόρφωση-I



Προ αγωγής



6 μήνες



1 έτος



2 έτη



ΤΕΛΙΚΟ

**Georgopoulos, personal  
photo file**

# FTM: Μεταμόρφωση-II



Προ αγωγής



6 μήνες



1 έτος



2 έτη



ΤΕΛΙΚΟ

Georgopoulos, personal photo file

# Βιοϊατρικές παρεμβάσεις

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ (VI)

### 3<sup>η</sup> φάση-Βιοιατρικές παρεμβάσεις

- ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ
- Χειρουργείο (>18 ετών)
- **Χειρουργική θεραπεία\*** ; (μη αναστρέψιμες)
- Μαστεκτομή
- Χειρουργική αλλαγή έξω γεννητικών οργάνων
- Ωοθηκεκτομή, Ολική υστερεκτομή

**\*Διακοπή ορμονικής αγωγής 1-2 μήνες πριν**

# ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ορμονικών χειρισμών

## ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΑΛΛΑΓΗ ΦΥΛΟΥ

### ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ:

αύξηση τριχοφυΐας,

ανδρογεννητική αλωπεκία

ακμή 40% στην πλάτη

φωνή: βαθιά σε 6-10 w

(ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΗ)

λίπος: ελάττωση υποδόριου, αύξηση κεντρικού-κοιλιακού

κλειτορίδα: αύξηση μεγέθους

(σε 5-8% ικανή για επαφή)

libido: αυξάνεται

ωοθήκες:εικόνα PCO

# Παρεμβάσεις

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ (VI)

3<sup>η</sup> φάση-Βιοιατρικές παρεμβάσεις

- ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ
- κλειτοροπλαστική, νεο-όσχεο, φαλλική πρόθεση

# Παρενέργειες-I

- Έρευνα που περιλάμβανε 293 γυναίκες προς άνδρες διαφυλικούς έδειξε πως η θνησιμότητα στις ομάδες αυτές ήταν ίδια με αυτή των μη διαφυλικών.
- Ενδομήτριο: Συχνότερα PCOS προ αγωγής
- Υπερπλασία ενδομητρίου
- Συνιστάται ολική υστερεκτομή και
- 50% μείωση της Τεστοστερόνης μετά 2 χρόνια θεραπείας
- Εναλλακτικά, ετήσιος έλεγχος ενδομητρίου και U/S

# Παρενέργειες-II

- Καρκίνος των ωοθηκών:
- Παρατηρήθηκαν τρεις περιπτώσεις καρκίνου ωοθηκών σε διαφυλικές γυναίκες προς άνδρες
- Οι ωοθήκες τέτοιων διαφυλικών παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες με τις πολυκυστικές ωοθήκες μη διαφυλικών γυναικών.
- Συνίσταται, η αφαίρεση των ωοθηκών σε διαφυλικές γυναίκες αφότου έχει επιτευχθεί ολοκληρωτική μετάβαση στο ρόλο του άνδρα (18-24 μήνες μετά την έναρξη αγωγής)



# Long-Acting Intramuscular Testosterone Undecanoate for Treatment of Female-to-Male Transgender Individuals-II

Parameter	Average values SD	Normal values
Hemoglobin baseline	13.8± 1.22	12.0–16.0
Hemoglobin 1 year	15.1±0.68*	14.0–18.0
Hematocrit baseline	41± 3.6	36.0–46.0
Hematocrit 1 year	44.3 ± 1.4*	43.0–49.0
Cholesterol baseline	215.8 ± 58.5	<200
Cholesterol 1 year	196.7 ± 39.6*	<200
HDL baseline	51.7 ± 10.8	>55
HDL 1 year	52.2 ± 11.6	>55
LDL baseline	140.5 ± 47.0	<130
LDL 1 year	118.3 ± 30.7*	<130

**Jens W. Jacobsen, MD, et al.**

**Hamburg, Center for Hormonal and Metabolic Diseases, Reproductive Endocrinology, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam,**

# ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ FTM

- Elbers et al: Clin Endocrinol 2003
- Μείωση HDL: 20%
- Αύξηση TG: 33%
- Μείωση LDL: 40%
- Αύξηση HL: 63%
- Αύξηση ΣΒ

# Αντενδείξεις

- σοβαρές λιπιδαιμικές διαταραχές
- καρδιαγγειακές επιπλοκές
- ορμονοεξαρτώμενος καρκίνος
- έντονη παχυσαρκία
- πλημμελώς ρυθμιζόμενος ΣΔ
- σοβαρή ηπατική νόσος

**Male to female transsexuals**

# Περίπτωση 2<sup>η</sup>

Άρρεν 28 ετών

ΑΙΤΙΑ ΠΡΟΣΕΛΕΥΣΗΣ: Δυσφορία φύλου

✓ ΠΡΟΣΗΛΘΕ ΑΥΤΟΒΟΥΛΩΣ ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΙΚΟΥΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥΣ

ΑΤΟΜΙΚΟ - ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ

ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ:

Ουδέν αξιοσημείωτο

ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Από παιδική ηλικία συμπεριφορά  
θήλεος

Μη αποδοχή από οικογενειακό  
περιβάλλον

Χωρίς ερωτικό σύντροφο

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ:

Βάρος 53,6 kgr

Ύψος 169 cm

Ακμή προσώπου, ράχης: ελάχιστη

Τριχοφυΐα: κφ

Ανάπτυξη μαστών - Tanner V

Έξω γεννητικά όργανα κφ (πέος 12

cm, όρχεις 25ml)

Λοιπή κατά συστήματα εξέταση κφ

# Εργαστηριακός έλεγχος

FT4 : 19,0 pg/ml (8,0-20,0)  
TSH : 1,4 μIU/ml (0,25-4,0)  
FSH : 5,2 IU/l (3,4-33,1) \*  
LH : 8,6 IU/l (2,9-41,1) \*  
E2 : 23,0 pg/ml (127-476) \*  
17OHP : 0,8 ng/ml (0,4-4,3 )  
DHEA-S: 2150,0 ng/ml (300-3330)  
Testo : 5,5 ng/ml (0,1-0,8)  
SHBG : 60,5 nmol/l (20,0-85,0)

**U/S ΗΠΑΤΟΣ-ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ:** κφ

**ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΩΝ:** κφ

**U/S ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ:** μέγεθος-ηχοδομή κφ

**U/S όσχεου:** κφ.

HEΓ (-)

# Ορμονική αλλαγή φύλου

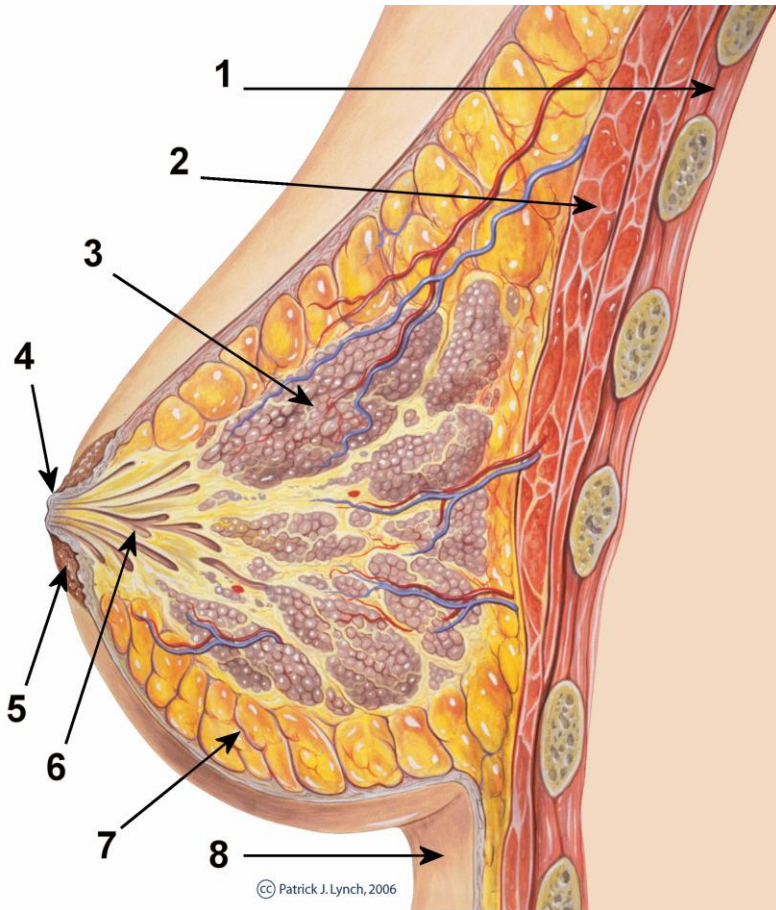
## ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΑΛΛΑΓΗ ΦΥΛΟΥ (II)

- Στόχος: η θηλεοποίηση
- Προγεσταγόνο για αντιανδρογόνο
- Οιστρογόνα για θηλεοποίηση

Η ανάπτυξη του στήθους ξεκινά σχεδόν άμεσα μετά την χορήγηση ορμονών.

Τα προϋπάρχων ανδρογόνα έχουν ανασταλτική επιρροή στον σχηματισμό του στήθους αλλά ο κατάλληλος συνδυασμός από ορμόνες έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα

# Ανάπτυξη μαζικού αδένα



- Οιστρογόνα
- Προάγουν την ανάπτυξη των πόρων
- Προγεστερόνη
- Προάγει την ανάπτυξη του στρώματος και των κυψελίδων
- Τα οιστρογόνα είναι απαραίτητα για την έκφραση υποδοχέων Προγεστερόνης στο μαστό.
- Ανδρογόνα
- Αναστέλλουν τη δράση των οιστρογόνων
- PRL, Κορτιζόλη, ινσουλίνη, GH, Θυροξίνη

[http://en.wikipedia.org/wiki/Mammary\\_gland#/media/File:Breast\\_anatomy\\_normal\\_scheme.png](http://en.wikipedia.org/wiki/Mammary_gland#/media/File:Breast_anatomy_normal_scheme.png)



# Οιστρογόνα για θηλεοποίηση

- Χρησιμοποιούνται δόσεις διπλάσιες-τριπλάσιες των HRT
- Ethinyl Estradiol 50-100  $\mu\text{g}$
- 17 $\beta$  Estradiol transdermal 50-100  $\mu\text{g}$  (x2/ $\epsilon\beta\delta$ )
- Συνεζευγμένα οιστρογόνα 1.25-2.5 mg
- po 17 $\beta$  Estradiol 2-4 mg
- 100  $\mu\text{g}$  po EE=4 mg po E2 valerate = 100 $\mu\text{g}$  td-E2
- Μετά το χειρουργείο η δόση μπορεί να μειωθεί στο  $\frac{1}{2}$
- Ηλικία > 40 μόνο διαδερμικά οιστρογόνα για αποφυγή θρομβοεμβολικών

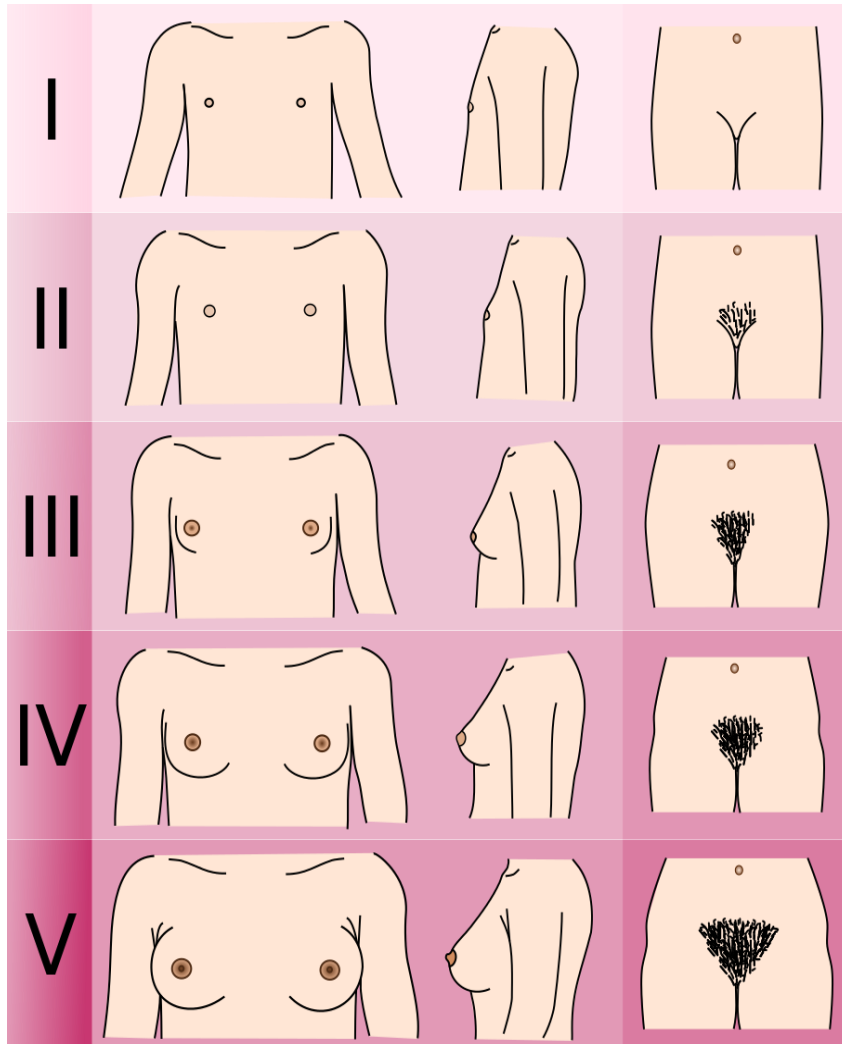
# Προγεσταγόνα για θηλεοποίηση και ως αντιανδρογόνα

- Cyproterone acetate 50 mg (x2)
- Medroxyprogesterone 5-10 mg
- Προάγει την ανάπτυξη του στήθους
- Επιταχύνει τη δράση των οιστρογόνων
- Μειώνει την ευαισθησία του μαζικού αδένου
- Η συνδυασμένη θεραπεία
- αυξάνει το κίνδυνο θρομβοεμβολικών;
- Εναλλακτικά: φλουταμίδη, σπιρονολακτόνη 100 mgx2, φιναστερίδη 5mgx1
- SOS: Στην αγορά κυκλοφορούν δόσεις συνδυασμένων θεραπειών 10-20  ορές ψηλότερες από HRT

# Breast hemi-circumference

Description	Breast hemi-circumference		
	Average	Min.	Max.
After 12 months Treatment	10 cm	4 cm	22 cm
Maximum Development (After 18-24 months Treatment)	18 cm	4 cm	28 cm
Normal "XX" Female Development	22cm	12 cm	36 cm

# Ανάπτυξη μαστών



- Τελικό αποτέλεσμα ορμονικών χειρισμών:
- Σπάνια επιτυγχάνουν Tanner V
- Συνήθως Tanner III-IV
- 50% πλαστική στήθους

# Χειρουργικές επεμβάσεις



<http://www.lvriathens.com/lvri/athens/f..>

- ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ
- Χειρουργείο (>18 ετών)
- κολποπλαστική, κλειτοροπλαστική, αιδοιοπλαστική



Christine Jorgensen  
**SRS το 1952-54**

<https://www.flickr.com/photos/44238709@N07/5956610978>

# Επιπτώσεις Θεραπείας

- Τριχοφυΐα –Μείωση στην ανάπτυξη της τρίχας, οι τρίχες γίνονται λεπτότερες και χάνουν το χρώμα τους. Η τριχοφυΐα του προσώπου στον ενήλικα άνδρα είναι αρκετά ισχυρή που πολλές φορές δεν αναστέλλεται από ορμόνες. Συνίστανται περαιτέρω μέτρα όπως η το λέιζερ κοκ.
- Δέρμα- η αναστολή των ανδρογόνων οδηγεί σε ξηροδερμία
- Ανατομικά – Η μείωση ανδρογόνων οδηγεί στην αύξηση του υποδόριου λίπους και στην μείωση μυϊκής μάζας.
- Όρχεις – Με την απουσία των ανδρογόνων οι όρχεις ατροφούν και πολλές φορές υποχωρούν μέσα στο σώμα, προκαλώντας κάποια δυσφορία.
- Προστάτης – Η ατροφία του προστάτη ίσως προκαλέσει ελαφρά έκκριση.
- Φωνή - Τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα δεν επηρεάζουν την ποιότητα της φωνής.

# Παρενέργειες Θεραπείας

- Έρευνα που περιλάμβανε 816 άνδρες προς γυναίκες διαφυλικούς και 93 γυναίκες προς άνδρες διαφυλικούς έδειξε πως η θνησιμότητα στις ομάδες αυτές ήταν ίδια με αυτή των μη διαφυλικών.
- Αρτηριακό θρομβοεμβολιασμό: 2 -6 % των διαφυλικών που έπαιρναν ethinyl estradiol δια του στόματος.
- Επειδή η ακινησία είναι και αυτή παράγοντας για θρομβοεμβολικά επεισόδια, η θεραπεία με οιστρογόνα θα πρέπει να διακοπεί 3 -4 εβδομάδες πριν από χειρουργικές επεμβάσεις.
- Αρτηριοσκλήρυνση – Δεν υπάρχει κανένα επιστημονικό στοιχείο που να αποδεικνύει πως υπάρχει κάποια στατιστική διαφορά μετά την θεραπεία με ορμόνες.
- Φλεβικό θρομβοεμβολιασμό: μέχρι και 20-40 πλάσια αύξηση κινδύνου, κυρίως με ethinyl estradiol δια του στόματος. ΌΧΙ αυξημένη συχνότητα με διαδερμική 17β Οιστραδιόλη.

# Φλεβικός θρομβοεμβολισμός

Φλεβικός θρομβοεμβολιασμός: ethinyl estradiol, 17β Οιστραδιόλη, οξεική κυπροτερόνη

ethinyl estradiol

100 μg

17β

Οιστραδιόλη

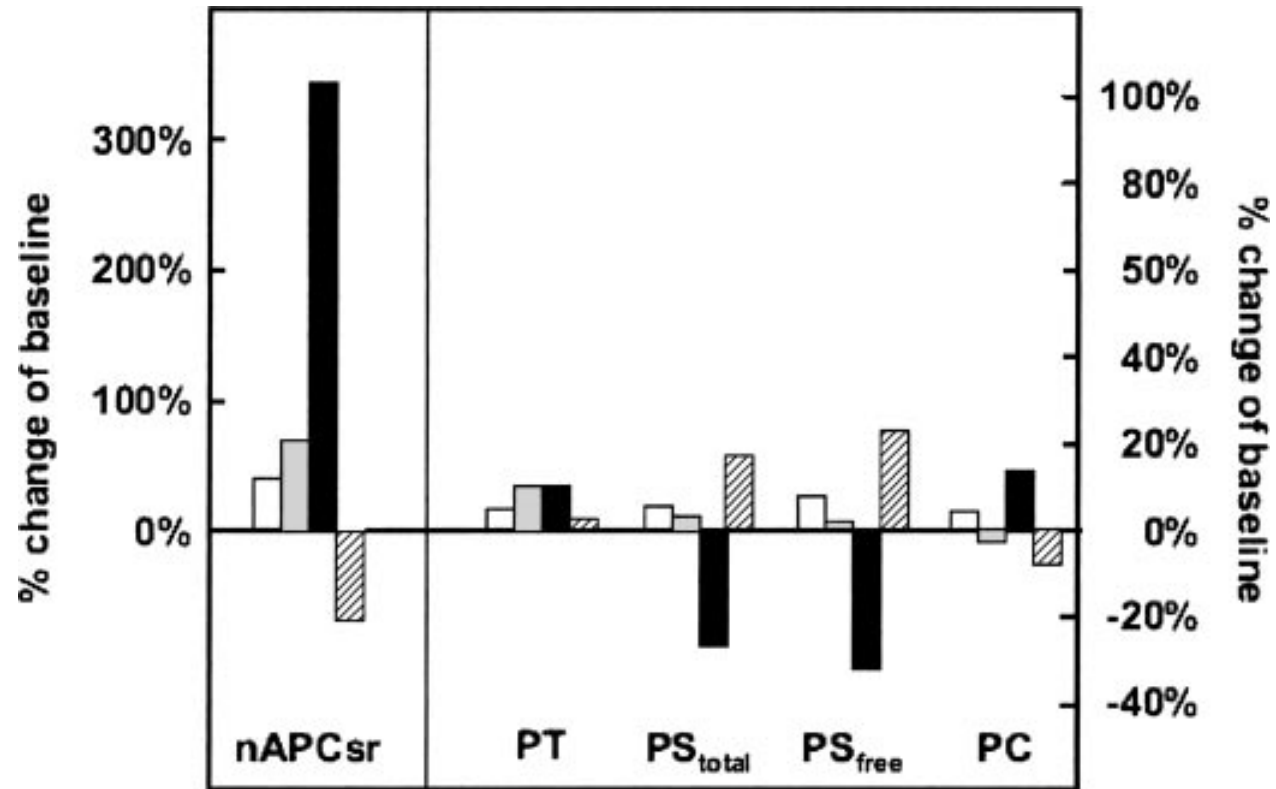
TTS 100 μg

po 4 mg

οξεική

κυπροτερόνη

100 mg



MTF transsexuals with CPA-only (*open bars*), td-E2CPA (*shaded bars*), and oral-EECPA (*solid bars*), FTM transsexuals with T esters (*hatched bars*). PT, Prothrombin; PS, protein S; PC, protein C.



# Καρκινογένεση

- Λακτοτροφικά Αδενώματα (lactotroph adenoma) – Έχουν αναφερθεί μόλις τέσσερις περιπτώσεις τέτοιων αδενωμάτων σε άτομα που έκαναν θεραπείες με μεγάλες δόσεις οιστρογόνων. Αύξηση Προλακτίνης.
- Καρκίνος του προστάτη – Έχουν αναφερθεί 3 τέτοιες περιπτώσεις και δεν έχει εξακριβωθεί αν οφείλονταν στην θεραπεία με οιστρογόνα ή σε προδιάθεση του ασθενή.
- Καρκίνος του στήθους – Υπάρχουν μόλις 2 τέτοιες περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί ενώ τα άτομα αυτά έκαναν θεραπείες με οιστρογόνα.

# ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ MTF

- Elbers et al: Clin Endocrinol 2003
- Αυξημένη HDL: 24%
- Αυξημένα TG: 86%
- Μειωμένη LDL: 12%
- Μειωμένη HL: 64%
- Αυξημένη ΑΠ
- Αυξημένη Ινσουλίνη

# Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις-I

- **Οστεοπόρωση**

- **MTF:** Η θεραπεία με Οιστρογόνα διατηρεί την οστική πυκνότητα

- **FTM:** Η θεραπεία με Τεστοστερόνη διατηρεί την οστική πυκνότητα μετατρεπόμενη σε Οιστραδιόλη

(αρκούν 40-50 pmol/liter)

- Υπάρχει αρνητική συσχέτιση LH ορού και οστικής πυκνότητας

# Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις-II

- Καρδιαγγειακός κίνδυνος

- MTF**: Αυξημένα ΒΣ, Σωματικό λίπος, Τριγλυκερίδια, HDL, Ινσουλίνη νηστείας, ΑΠ, APC resistance, Προθρομβίνη, CRP, Ινωδογόνο. Μειωμένο πλασμινογόνο

- FTM**: Αυξημένα ΒΣ, Σωματικό λίπος, Τριγλυκερίδια, CRP, Ινωδογόνο. Μειωμένα APC resistance, Αντίσταση στην ινσουλίνη , HDL

- ΟΙ MTF παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους FTM

# Ποιότητα ζωής

- 52 MTF
  - the King's Health Questionnaire.
  - Χαμηλότερη γενική υγεία,
  - Περιορισμένος επαγγελματικός ρόλος,
  - Χειρότερες προσωπικές σχέσεις
  - Χαμηλότερη ατομική ικανοποίηση
- 
- Kuhn A et al. Quality of life 15 years after sex reassignment surgery for transsexualism. Frauenklinik, University Hospital and University of Bern, Switzerland.

# Νομικά ζητήματα

- Οι επεμβάσεις αλλαγής φύλου είναι ένα παράδειγμα ότι η ιατρική έχει τη δύναμη να συμβάλει στην τροποποίηση των κοινωνικών αντιλήψεων.
  - Αυτή τη δύναμη την ασκεί νόμιμα σήμερα, επειδή υφίσταται πράγματι αποδοχή της κοινωνίας συνολικά, ότι οι επεμβάσεις αυτές πρέπει να θεωρούνται νόμιμες εφόσον αποδεδειγμένα υπάρχουν προς τούτο οι απαραίτητες ιατρικές ενδείξεις και σαφής βούληση του υποκειμένου.
  - Παράλληλα σύγχρονες νομοθετικές παρεμβάσεις σε κοινοτικό αλλά και σε εθνικό επίπεδο διασφαλίζουν την προστασία των διαφυλικών από δυσμενείς διακρίσεις.
- Ε. Παπαευαγγέλου, Νομικός, Ανήρ 2004**

# Ιατρικά ζητήματα

- Ο θεράπων ιατρός δεν κρίνει επιλογές
- Ο θεράπων ιατρός ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΕΙ ΔΥΣΜΕΝΕΙΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ
- Ο θεράπων ιατρός ΘΕΡΑΠΕΥΕΙ

# Βιβλιογραφία

- Williams Textbook of Endocrinology. Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, WB Saunders Company. 9<sup>th</sup> Edition.
- Progress in Clinical Endocrinology. Sammel Sostin, MD, Editor.
- Essentials of Endocrinology. PG Malan and RP Gould. Edited by JLH O'Riordan. Second edition.
- Functional Endocrine Pathology. Editors Kalman Kovacs, Sylvia L.Asa. Blackwell Scientific Publications.
- Clinical Endocrinology. Editor Ashley Grossman. Foreword by Michael Besser. Blackwell Scientific Publications.
- Endocrinology and Metabolism. Philip Felig, John D. Baxter, Lawrence A. Frohman. Third Edition.
- Molecular Endocrinology. Franklyn F. Bolander. Third Edition. Elsevier.



# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιον Πατρών, Νεοκλής Α. Γεωργόπουλος  
«Διαφυλικοί. Κεντρικό νευρικό σύστημα». Έκδοση: 1.0 Πάτρα 2015.  
Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:  
<https://eclass.upatras.gr/courses/MED1045/>.



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

# Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

