

LIPID STATUS IN TRANSGENDER PATIENTS RECEIVING  
CROSS-SEX GONADAL HORMONE THERAPY FOR 6 MONTHSLIPIDNI STATUS TRANSRODNIH OSOBA KOJE SU NA TERAPIJI  
GONADNIM HORMONIMA SUPROTNOG POLA ŠEST MESECINina Jovanović<sup>1</sup>, Svetlana Vujović<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija<sup>2</sup> Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Beograd, SrbijaCorrespondence: [nina.legolas@gmail.com](mailto:nina.legolas@gmail.com)

## Abstract

**Introduction:** The term “transgender” refers to a person whose sex assigned at birth does not match their gender identity. Transsexualism can be diagnosed in all ages, although the first signs can be seen in early childhood. This condition is treated with cross-sex hormone therapy (CSHT) and surgical reconstructions with the goal of matching the physical sex with the one that the person identifies with.

**Aim:** To study the effects of cross-sex hormone therapy with testosterone on anthropometric characteristics, lipid and hormone status in trans men (female to male (FtM) transgenders).

**Material and methods:** The study includes 31 FtM patients with a gender identity disorder. The beginning of CSHT was at age  $26.03 \pm 5.21$ . Patients were treated at the Clinic of Endocrinology, diabetes and metabolic diseases, University Clinical Center of Serbia. Lipid and hormone status before and during therapy were analyzed.

**Results:** The BMI has increased significantly. Mean levels of HDL and Lp(a) were decreased significantly, and there was a significant decrease in ApoA1. There were no changes in other lipid levels. During six months of testosterone therapy levels of FSH, LH and estradiol showed a significant decrease, while testosterone has increased significantly. Higher values of RBC and hemoglobin were found.

**Conclusion:** CSHT with testosterone do not lead to pathological alteration of lipid profile if dosed properly.

## Keywords:

transsexualism,  
hormone therapy,  
lipid status,  
testosterone

## Sažetak

**Uvod:** Termin "transrodan" odnosi se na osobe čiji se rodni identitet i/ili seksualno izražavanje razlikuju od pola pripisanog na rođenju. Transseksualizam se može dijagnostikovati u svim uzrastima, a prvi znaci se ispoljavaju još u najranijem detinjstvu. Ovakvo stanje se danas leči primenom hormonske i hirurške terapije u cilju usaglašavanja sa polom kome osoba psihički pripada.

**Cilj:** Cilj rada je utvrditi efekat terapije testosteronom na antropomorfne i metaboličke karakteristike u transrodnih muškaraca.

**Materijal i metode:** Studijom je obuhvaćen 31 trans-muškarac sa dijagnostikovanom poremećajem rodnog identiteta. Terapija testosteronom započeta je u proseku sa 26,03 ± 5,21 godina starosti. Pacijenti su lečeni na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Određivani su lipidni i hormonski status pre i tokom terapije.

**Rezultati:** Indeks telesne mase se značajno povećao. Nađen je značajan pad lipoproteina velike gustine (HDL) i lipoproteina a (Lp(a)) i pad apolipoproteina A1 (ApoA1). Do značajnih promena ostalih lipidnih parametara nije došlo. Tokom šest meseci terapije testosteronom folikulostimulišući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH) i estradiol su značajno smanjeni. Koncentracija testosterona je značajno porasla. Nađen je porast broja eritrocita i hemoglobina.

**Zaključak:** Uz pravilnu primenu i doziranje, terapija gonadnim hormonima suprotnog pola, odnosno testosteronom ne dovodi do patološke alteracije lipidnog statusa.

### Ključne reči:

transrodnost,  
hormonska terapija,  
lipidni status,  
testosteron

## Uvod

Termin "transrodan" odnosi se na osobe čiji se rodni identitet i/ili seksualno izražavanje razlikuju od pola pripisanog na rođenju (pol pripisan od strane lekara na rođenju, uglavnom baziran na osnovu prisustva određenih spoljašnjih genitalija) (1). Takav se nesklad subjektivno doživljava veoma teško, a naziva se nesklad roda (engl. *gender dysphoria*) (2). To je psihološko stanje kroz koje osoba demonstrira nezadovoljstvo svojim urođenim polom i polnom ulogom i koja stoga zahteva hormonsku i hiruršku polnu promenu (3). Trans-muškarci (engl. *Female to Male* - FtM) su osobe kojima je na rođenju pripisan ženski pol, a sebe doživljavaju i iskazuju kao muškarce, dok su trans-žene (engl. *Male to Female* - MtF) osobe kojima je na rođenju pripisan muški pol, a sebe doživljavaju i iskazuju kao žene. Prema 5. izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (DSM-5), prevalencija trans-muškaraca iznosi 0,002 - 0,003%, a trans-žena 0,005 - 0,014% (1).

U okviru 11. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti (ICD-11) izvršena je depatologizacija ovog stanja, tj. dijagnostička kategorija "*transsexualismus* (F64.0)" i "poremećaj rodnog identiteta u detinjstvu (F64.2)" iz ICD-10 zamenjena je "rodnim neslaganjem u adolescenciji i u odraslom dobu (HA60)" i "rodnim neslaganjem u detinjstvu (HA61)". Rodna nepodudarnost je tako prebačena iz "Mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja" u novo poglavlje "Stanja povezana sa seksualnim zdravljem". Ovo podržava činjenicu da ova stanja nisu odraz mentalnih bolesti i klasifikovanje kao takve može da izazove ogromnu stigm (4).

Postoje četiri vrste pola: psihički, fenotipski, na osnovu genotipa i gonadni. Lečenje u punom smislu tog pojma ne postoji. Ono što činimo na tom planu je

usklađivanje ostale tri vrste pola sa psihičkim. To se danas postiže isključivo hormonskim i hirurškim tretmanom. Hormonsko lečenje se primenjuje ili kao isključivi tretman transrodne osobe tokom celog života ili zajedno sa hirurškom terapijom, kako pre, tako i posle nje (2). Endokrinološka terapija se tokom tranzicije kod transrodnih osoba započinje nakon što su sprovedeni psihološki i psihijatrijski dijagnostički postupci. Cilj maskulinizujućeg endokrinološkog lečenja je uspostavljanje sekundarnih polnih osobina koje će omogućiti prilagođavanje rodnom identitetu transrodne osobe.

Radi uočavanja nepoželjnih pojava prate se i evaluiraju klinički i biohemijski parametri. Ukoliko se hormonska terapija u cilju usklađivanja pola daje u neodgovarajuće visokim dozama od strane nekompetentnih osoba mogu se pojaviti neželjeni efekti kao što su akne, ateroskleroza, hipertenzija, hiperlipidemija, pa čak i neoplazme dojki i jajnika (5).

Cilj ove studije bio je da se utvrdi efekat terapije testosteronom na antropomorfne i metaboličke karakteristike u transrodnih muškaraca.

## Materijal i metode

Sprovedena je longitudinalna retrospektivna studija. Ispitanici su osobe sa poremećajem polnog identiteta upućene na Kliniku za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu nakon kompletne psihijatrijske evaluacije i dijagnostike. Dijagnoza poremećaja polnog identiteta postavljena je konsenzusom dva sertifikovana psihijatra, prema kriterijumima 4. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* - DSM).

U studiji je učestvovao 31 trans-muškarac. Terapija testosteronom započeta je u uzrastu  $26,03 \pm 5,21$  godina. Najmlađi ispitanik imao je 19 godina, a najstariji 38 godina. Prikupljeni su antropometrijski podaci i laboratorijske analize. Prosečna telesna visina iznosila je  $166,41 \pm 7,38$  cm. Prosečne vrednosti indeksa telesne mase (ITM) pre terapije iznosile su  $22,76 \pm 2,99$  kg/m<sup>2</sup>. Karakteristike ispitanika prikazane su u **tabeli 1**.

Na prijemu, uzorci krvi svih pacijenata uzeti su sedmog dana od primene ampula Testosterona Depo 250 mg. Iz seruma su određivani ukupni holesterol, lipoproteini velike gustine (HDL), lipoproteini male gustine (LDL), trigliceridi, kao i apolipoprotein A1 (ApoA1), apolipoprotein B (ApoB) i lipoproteina a (Lp(a)) (**tabela 2**).

Uzeti su uzorci krvi za određivanje vrednosti folikulostimulišućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH) estradiola, testosterona, androstendiona, dihidroepiandrosterona (DHEA) i prolaktina (**tabela 3**).

Pacijenti su primali ampule Testosterona Depo 250 mg intramuskularno na 2 nedelje.

Varijable su opisane pomoću aritmetičke sredine i standardne devijacije. Za testiranje razlike između parametara pre i 6 meseci nakon terapije korišćeni su T-test i Vilkoksonov (*Wilcoxon*) test. Pre korišćenja T-testa potvrdili smo normalnu raspodelu varijabli. Vrednost  $p < 0,05$  uzeta je kao statistički značajna. Statistička analiza je rađena u programu EZR.

## Rezultati

Telesna težina i ITM su značajno povećani tokom šest meseci terapije u odnosu na početne vrednosti ( $p < 0,0005$ ). Aritmetička sredina i standardna devijacija telesne težine na početnom merenju iznosila je  $63,41 \pm 9,52$  kg, a nakon 6 meseci  $67,06 \pm 9,29$  kg. Aritmetička sredina za ITM je sa početnih  $22,76 \pm 2,99$  kg/m<sup>2</sup> porasla na  $24,33 \pm 2,64$  kg/m<sup>2</sup> (**tabela 1**).

**Tabela 1.** Antropometrijski podaci pacijenata.

Antropometrijski podaci	Pre terapije	Tokom 6. meseca terapije	p
Telesna visina (cm)	$166,40 \pm 7,38$		
Telesna težina (kg)	$63,41 \pm 9,52$	$67,07 \pm 6,29$	0,0005
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	$22,76 \pm 2,99$	$24,33 \pm 2,64$	0,0004

Rezultati lipidnog statusa nakon 6 meseci od uvođenja hormonske terapije testosteronom bili su drugačiji od inicijalnih vrednosti. Nađen je statistički značajan pad HDL holesterola ( $1,70 \pm 0,41$  mmol/l i  $1,41 \pm 0,37$  mmol/l, sa  $p$ -vrednošću  $< 0,005$ ) i Lp(a) ( $0,52 \pm 1,40$  mmol/l na  $0,14 \pm 0,23$  mmol/l,  $p$ -vrednost  $< 0,05$ ), kao i statistički značajan pad ApoA1 ( $1,57 \pm 0,25$  g/l na  $1,34 \pm 0,23$  g/l, pri čemu je  $p$ -vrednost  $< 0,005$ ). Do statistički značajnih razlika u koncentracijama LDL holesterola i triglicerida nije došlo (sa  $2,83 \pm 1,14$  mmol/l, aritmetička sredina za vrednosti LDL blago se povećala na  $2,86 \pm 0,84$  mmol/l, dok su

početne vrednosti triglicerida na početku bile  $0,86 \pm 0,43$  mmol/l, a nakon 6 meseci  $0,94 \pm 0,58$  mmol/l). Ukupni holesterol i ApoB takođe ne ukazuju na statistički značajnu razliku između dva merenja (**tabela 2**).

Oba hematološka parametra, hemoglobin (Hgb) i broj eritrocita, pokazuju statistički značajno povećanje u svih ispitanika, ostajući u fiziološkim granicama, sa  $p$ -vrednošću  $< 0,005$  (eritrociti  $p$ -vrednost = 0,00004066; Hgb  $p$ -vrednost = 0,001852) (**tabela 2**).

**Tabela 2.** Lipidni i hematološki status pre i tokom terapije.

Parametri	Pre terapije	Tokom 6. meseca terapije	p-vrednosti
Ukupni holesterol (mmol/L)	$4,78 \pm 1,06$	$4,63 \pm 0,99$	0,6235
HDL holesterol (mmol/L)	$1,70 \pm 0,41$	$1,41 \pm 0,37^*$	0,001
LDL holesterol (mmol/L)	$2,83 \pm 1,14$	$2,86 \pm 0,84$	0,29
Trigliceridi (mmol/L)	$0,86 \pm 0,43$	$0,94 \pm 0,58$	0,074
Lp(a) (mmol/L)	$0,52 \pm 1,40$	$0,14 \pm 0,23^*$	0,022
ApoA1 (g/L)	$1,57 \pm 0,25$	$1,34 \pm 0,23^*$	0,0015
ApoB (g/L)	$0,94 \pm 0,29$	$0,92 \pm 0,26$	0,783
Eritrociti (10 <sup>12</sup> /L)	$4,46 \pm 0,35$	$5,03 \pm 0,29^*$	$< 0,00005$
Hemoglobin (g/L)	$130,20 \pm 8,29$	$140,00 \pm 12,38^*$	0,002

Tokom terapije značajno su smanjene koncentracije FSH, LH i estradiola. Nije bilo značajnih promena u koncentracijama prolaktina, androstendiona i DHEA (**tabela 3**). Tokom 6 meseci koncentracije testosterona su bile statistički značajno više ( $p < 0,00005$ ).

**Tabela 3.** Koncentracije hormona pre i tokom terapije.

Hormoni	Pre terapije	Tokom 6. meseca terapije	p
FSH (IU/L)	$5,39 \pm 2,97$	$3,66 \pm 2,56^*$	$< 0,05$
LH (IU/L)	$4,48 \pm 2,93$	$2,84 \pm 3,32^*$	$< 0,005$
Estradiol (pmol/l)	$274,2 \pm 151,85$	$177,02 \pm 71,60^*$	$< 0,05$
Testosteron (nmol/l)	$2,51 \pm 4,07$	$42,28 \pm 22,27^*$	$< 0,00005$
Androstendion (nmol/l)	$2,42 \pm 1,1$	$2,53 \pm 0,89$	0,28
DHEA (mmol/l)	$6,55 \pm 2,87$	$7,74 \pm 4,5$	0,18
Prolaktin (nmol/l)	$262,41 \pm 194,05$	$253,61 \pm 176,21$	0,66

## Diskusija

U svim uzrastima je moguće dijagnostikovati pojavu transseksualizma, bilo da se prvi put kasno otkrije kao latentno postojeća pojava bilo tek kada osoba odluči da zatraži medicinsku pomoć iako za takvo stanje zna od najranijih dana. Drugim rečima, transseksualizam, čiju etiologiju još uvek ne znamo, nastaje intrauterino. Svesne pripadnosti suprotnom polu osobe postaju već od najranijeg detinjstva (sa 3 godine), a izraženo je pojavom puberteta (2). Studije su pokazale da je odnos FtM:MtF u Srbiji 1:1, kao i da ove osobe traže medicinsku pomoć u ranom životnom dobu (58,9% MtF i 48,2% FtM imali su između 18 - 25 godina), pri čemu MtF ranije nego FtM (6).

Sva biohemijska, hormonska, citogenetska, izotopska, radiološka i druga istraživanja, po navodima većine istraživača iz ovog domena, pokazuju da značajnijih odstupanja od normale nema (2).

Prilikom uvođenja hormonske terapije, a u cilju usklađivanja pola kome osoba psihički pripada, neophodna je permanentna kontrola hormonskog statusa kako bismo mogli da vršimo eventualnu korekciju primenjivane doze. Takođe, pored kliničkih promena (promene telesne težine, ITM, dubine glasa, uvećanja klitorisa, jačanja radne muskulature, gubitka menstruacije), važno je i redovno kontrolisati biohemijski i hematološki status.

U ovoj retrospektivnoj studiji pokazana je statistički značajna promena u koncentracijama HDL holesterola, Lp(a) i ApoA1 u trans-muškaraca u toku hormonske terapije. Uočeno je i statistički značajno povećanje ITM, broja eritrocita i vrednosti hemoglobina. Iako u porastu, ove promene su u prosečnim vrednostima cis-osoba i ostaju u normalnim granicama. I drugi autori su pokazali porast u telesnoj masi i ITM (7-9), kao i statistički značajno povećanje koncentracije hemoglobina u toku terapije (7, 8).

Naime, zbog postojeće razlike u vrednostima lipidnih parametara između muškaraca i žena, gde muškarci imaju više nivoe ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida, a niže vrednosti HDL holesterola, očekivano je da će hormonska terapija testosteronom u trans-muškaraca dovesti do izmene u lipidnom statusu. U jednoj metaanalizi podaci su pokazali da nema promene ukupnog holesterola i LDL, ali je postojalo neznatno povećanje triglicerida i smanjenje HDL (10). Još jedna studija pokazuje statistički značajno smanjenje vrednosti HDL ( $p < 0,0005$ ) (8). Naša studija je u saglasnosti sa ovim podacima i pokazuje snižene vrednosti HDL, dok nismo dobili statistički značajno povišene vrednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida, ali je došlo do pada koncentracija Lp(a) i ApoA1.

Ot (*Ott*) i saradnici (11) su pokazali kontinuirano povećanje ukupnog holesterola i triglicerida od započinjanja terapije do nakon 60 meseci kasnije ( $129,9 \pm 50,5$  mg/dL i  $204,1 \pm 30,1$  mg/dL). Manje značajno pokazano je i povišenje nivoa LDL ( $107,9 \pm 30,1$  mg/dL pre terapije, naspram  $136,0 \pm 35,4$  mg/dL nakon 60 meseci). Suprotno ovim parametrima, nivoi HDL su bili sniženi već u prva 3 meseca od započinjanja terapije, sa  $56,6 \pm 12,4$

mg/dL na  $45,2 \pm 12,8$  mg/dL, zadržavajući zatim stabilne vrednosti (11).

Njihova studija podržala je teoriju da bi hormonska terapija mogla da poveća kardiovaskularne rizike zbog pogoršanja lipidnog statusa, idući ka proaterogenim nivoima. Ostaje, međutim, nejasno da li ovakve promene zaista mogu dovesti do povećanja kardiovaskularnih rizika koji bi bili klinički relevantni. Transrodne osobe se ne mogu porediti sa koronarnim ili drugim pacijentima koji zahtevaju sekundarnu profilaksu usled kardiovaskularnih komplikacija i, pritom, uglavnom obuhvataju stariju populaciju sa brojnim pridruženim komorbiditetima. Velika studija sprovedena na 815 MtF i 293 FtM pacijenata (ukupno 10,152 godina praćenja) pokazala je da se mortalitet ne povećava kod transrodnih osoba koje primaju hormonsku terapiju (12).

U studiji koja se bavila učestalošću komorbiditeta kod transrodnih osoba, FtM pacijenti se nisu značajno razlikovali u pogledu kardiovaskularnih, respiratornih, gastrointestinalnih, urinarnih, tumorskih i imunski posredovanih bolesti od grupe muškaraca i žena sa kojima su uparivani po godinama starosti. Trans-muškarci su čak pokazali i nižu prevalenciju endokrinoloških bolesti u poređenju sa kontrolnim grupama. Nije bilo statistički značajne razlike u ITM između trans-muškaraca i obe kontrolne grupe. Takođe nisu pokazali veću prevalenciju pojave bolesti u grupi lečenoj duže od 7 godina u odnosu na grupu koja je testosteron primala manje od 7 godina (13).

## Zaključak

U našoj studiji primena hormonske terapije u cilju usklađivanja pola kod trans-muškaraca, uz pravilnu primenu i doziranje, nije dovela do patološke alteracije lipidnog statusa.

## Literatura

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Vujović S, Slijepčević D, Rakić Z, Marić J, Perović S. Polni identitet i promena pola. Beograd: Beogradski izdavačko-grafički zavod; 1993.
3. Meyer W III, Bockting WO, Cohen-Kettenis P, Coleman E, Diceglie D, Gooren L, et al. The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association's Standards of Care for Gender Identity Disorders, Sixth Version. *J Psychol Hum Sex.* 2002; 13(1):1-30.
4. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11). 11th ed. 2019.
5. Gooren LJ, Giltay EJ. Review of studies of androgen treatment of female-to-male transsexuals: Effects and risks of administration of androgens to females. *J Sex Med.* 2008; 5(4):765-76.
6. Vujović S, Popović S, Sbutega-Milosević G, Djordjević M, Gooren L. Transsexualism in Serbia: A Twenty-Year Follow-Up Study. *J Sex Med.* 2009; 6(4):1018-23.
7. Jacobowitz JW, Gooren LJ, Schulte HM. Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone

- undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161(5):795–8.
8. Pelusi C, Costantino A, Martelli V, Lambertini M, Bazzocchi A, Ponti F, et al. Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. *J Sex Med.* 2014; 11(12):3002–11.
  9. Fernandez JD, Tannock LR. Metabolic effects of hormone therapy in transgender patients. *Endocr Pract.* 2016; 22(4):383–8.
  10. Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol.* 2010; 72(1):1–10.
  11. Ott J, Aust S, Promberger R, Huber JC, Kaufmann U. Cross-Sex Hormone Therapy Alters the Serum Lipid Profile: A Retrospective Cohort Study in 169 Transsexuals. *J Sex Med.* 2011; 8(8):2361–9.
  12. Van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol.* 1997; 47(3):337–42.
  13. Bazarra-Castro MA, Sievers C, Fulda S, Klotsche J, Pieper L, Wittchen HU, et al. Comorbidities in Transsexual Patients under Hormonal Treatment Compared to Age- And Gender-Matched Primary Care Comparison Groups. *Reproductive Sys Sexual Disord.* 2012; 1(1):1000101.