

Medyczne aspekty dysforii płci. Metaboliczne i immunologiczne hipotezy przyczyn dysforii płci. Cz. III*

Medical aspects of gender dysphoria Metabolic and immunological hypotheses of the origin of gender dysphoria. Part III

Krzysztof L. Krzystyniak^{1,2} prof. dr hab.

¹ Université du Québec à Montréal, Kanada, emerytowany

² Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie

mgr Hanna Kalota City Clinic, Warszawa

Abstract: Recent exclusion of gender incongruence from the ICD11-WHO register of mental illness is an important step in the evolution of the medical paradigm of gender dysphoria. The DSM-5 term "gender identity disorder" was replaced in 2013 by "gender dysphoria" (state of unease or generalized dissatisfaction), focusing on distress rather than the gender variation itself. In the third part of the medical aspects of gender dysphoria we present current metabolic and immunological hypotheses of the origin of gender dysphoria.

Słowa kluczowe: dysforia płci, autoimmunizacja, zespół policystycznych jajników (PCOS), niedoczynność tarczycy.

Keywords: gender dysphoria, autoimmune reaction, polycystic ovary syndrome (PCOS), hypothyroidism.

Wprowadzenie

Według różnych, często rozbieżnych ocen, populacja LGBT (*lesbian, gay, bisexual, transgender*), łącznie stanowi kilka, kilkanaście procent w społeczeństwach. Relatywnie niewielką grupę osób transseksualnych w tej heterogenicznej populacji oceniono na 4,6- 6,8/100 tys. [1]. Podawana jest również (przypuszczalnie niedoszacowana) liczba osób wyrażających życzenie zmiany płci z pomocą interwencji chirurgicznej (*gender-affirmation surgeries*), oszacowana na 5,5/100 tys. [2]. Wśród tych osób, jak również u osób z anomaliami chromosomów płci, istotne są uwarunkowania genetyczne dysforii płci; temat ten wymaga odrębnego opracowania. Znanych jest co najmniej 19 rzadkich, genetycznie uwarunkowanych, za-

burzeń rozwoju płci (prenatalnych i neonatalnych) płci męskiej, do których należy np. zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny CAIS (*complete androgen insensitivity syndrome*) [3]. Nie istnieje jasny, klarowny paradygmat medyczny, który jednoznacznie wskazywałby na przyczynę (przyczyny) odmiennej orientacji płci. Nie wiemy, ile czynników i w jakim stopniu powoduje dysforię płci. Brak takiego paradygmatu może być powodem tworzenia rozmaitych, czasem bardzo skrajnych opinii na ten temat. Niemniej z dotychczasowych badań wyłania się możliwy udział sporej liczby czynników biologicznych (*biological correlates*) w powstawaniu dysforii płci:

- mutacje genetyczne/polimorfizm genetyczny;
- płeć – dimorficzne struktury mózgu;
- hormony w okresie prenatalnym;

- modyfikacje oddziaływań neurohormonalnych w okresie prenatalnym;
- kolejność narodzin (tylko mężczyźni) braci FBO (*fraternal birth order*);
- liczba utraconych ciąży;
- niedoczynność tarczycy u matki;
- występowanie zespołu policystycznych jajników PCOS (kobiety);
- (auto)immunizacja;
- immunologiczne reakcje matki;
- zwiększone współwystępowanie dysforii płci z zaburzeniami autystycznymi ASD (*autism spectrum disorders*);
- ekspozycja prenatalna na środowiskowe chemikalia hormonopodobne, tzw. endokrynomyki EDCs (*endocrine disrupting chemicals*);
- epigenetyczna teoria udziału czynników środowiskowych;
- prenatalne czynniki stresu, trwale modyfikujące procesy neurorozwojowe.

Obok dobrze udokumentowanych przypadków rzadkich mutacji genetycznych powodujących zmianę orientacji płci możliwy jest szeroko pojmowany **współdziałanie czynników epigenetycznych i hormonalnych w okresie płodowym** [4]. Nie brakuje też innych tłumaczeń, np. nawiązujących do reakcji immunologicznych w łonie matki, które mogą kształtować homoseksualną orientację synów [5]. Analiza liczby urodzeń męskich homoseksualistów na terenach Niemiec w porównywalnych okresach przed wojną, w czasie wojny i po wojnie wskazuje na znamienne wyższe wyniki urodzeń synów homoseksualistów z lat wojennych. Wyniki te, opublikowane w latach 70. ub. wieku, pozwalają na założenie udziału czynnika stresu u matek, trwale modyfikującego prenatalny rozwój dziecka [6].

■ Reakcje immunologiczne matki

Niekorzystne reakcje immunologiczne matka – płód mogą wiązać się z opóźnieniem wzrostu płodu, podwyższonym ryzykiem poronień

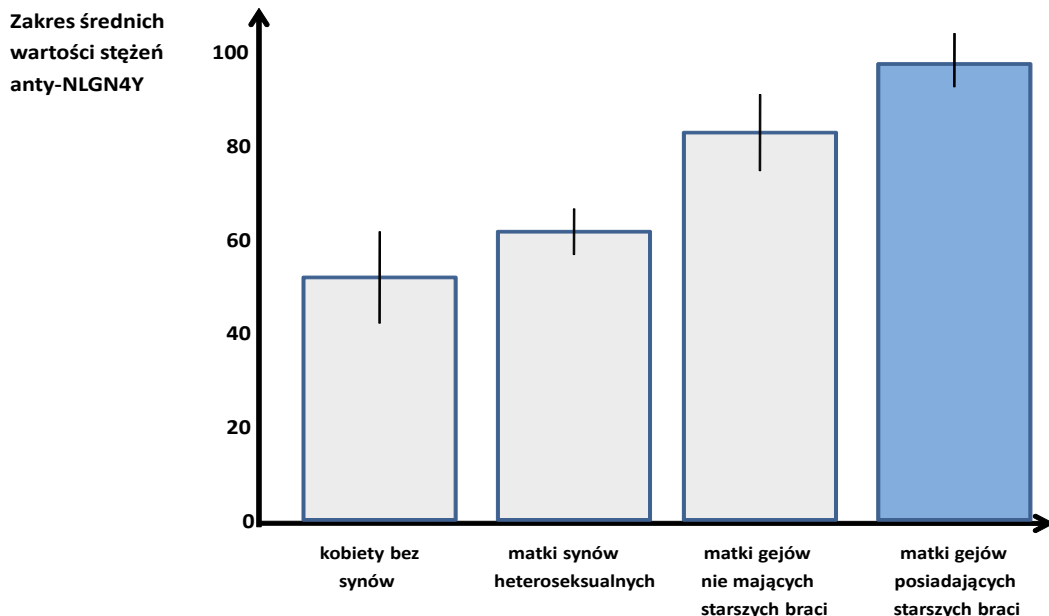
(utraconych ciąży) lub/i podwyższonym ryzykiem autyzmu u dziecka. Nie można też wykluczyć innych skutków tych interakcji w prenatalnym rozwoju mózgu.

Hipoteza wpływu reakcji immunologicznych matki na tworzenie się struktur mózgowych płodu opiera się na zjawisku pojawienia się nowych, obcych antygenów we krwi matki w miarę rozwoju męskiego potomka w jej łonie. Mogą to być białka SMCY/H-Y, NLGN4Y (neurologina), PCDH11Y (protokadheryna) płodów męskich [5,7]. Okazało się, że miano przeciwciał anty-PCDH11Y było podobne w surowicach kobiecych i męskich, natomiast miano anty-NLGN4Y izoformy 1 było zdecydowanie wyższe u kobiet [5]. W porównaniu stężeń przeciwciał w poszczególnych grupach matek wykazano obecność znacząco wyższych stężeń przeciwciał anty-NLGN4Y w surowicy matek gejów, szczególnie tych, które urodziły wcześniej męskich potomków, w porównaniu do kontrolnych surowic matek synów heteroseksualnych i surowic pobranych od mężczyzn [5]. Najwyższe miano anty-NLGN4Y (izoformy 1, tzn. większej cząsteczki męskiego płodowego białka mózgowego) wykryto u matek gejów mających starszych braci (rys. 1, s. 38).

■ Reguła kolejności urodzeń braci oraz ciążę utracone

Warto podkreślić, że różnice w stężeniach omawianych przeciwciał wykryto we krwi matek wiele lat po ciąży i urodzeniu dziecka [5]. Odkrycie to jest zgodne z poznaną wcześniej tzw. regułą kolejności urodzeń braci FBO (*fraternal birth order*). Białko NLGN4Y posiada miejsce wiążące neureksyny, tzn. współpracuje z neureksynami (białka wiążące) w tworzeniu synaps w mózgu. Ogólnie zablokowanie przeciwciałem wiązania NLGN4Y-neureksyna w tworzącym się mózgu płodu może mieć istotne konsekwencje. Uważa się, że omawiane białka mogą mieć istotne znaczenie w formowaniu (mózgowych) zdolności rozwijania socjal-

Znamiennie wysokie miano przeciwciała anty-NLGN4Y u matek gejów posiadających starszych braci



Rysunek 1. Porównanie ilości przeciwciał anty-NLGN4Y izoformy 1 (wartości średnich zakresów stężeń) w surowicy krwi matek gejów i synów heteroseksualnych [5]

nych interakcji, a ich nieprawidłowe funkcjonowanie może mieć związek z powstawaniem zespołów zaburzeń autystycznych ASD (*autism spectrum disorder*) [5]. W tym kontekście nie bez znaczenia jest fakt większej frekwencji przypadków autyzmu (ASD) wśród osób z dysforią płci.

Geje mają zazwyczaj większą liczbę starszych braci, w porównaniu z liczbą starszych braci mężczyzn heteroseksualnych. Prawdopodobnie ta jest uważana za jedną z wiodących i wiarygodnych obserwacji dotyczących dysforii płci [5].

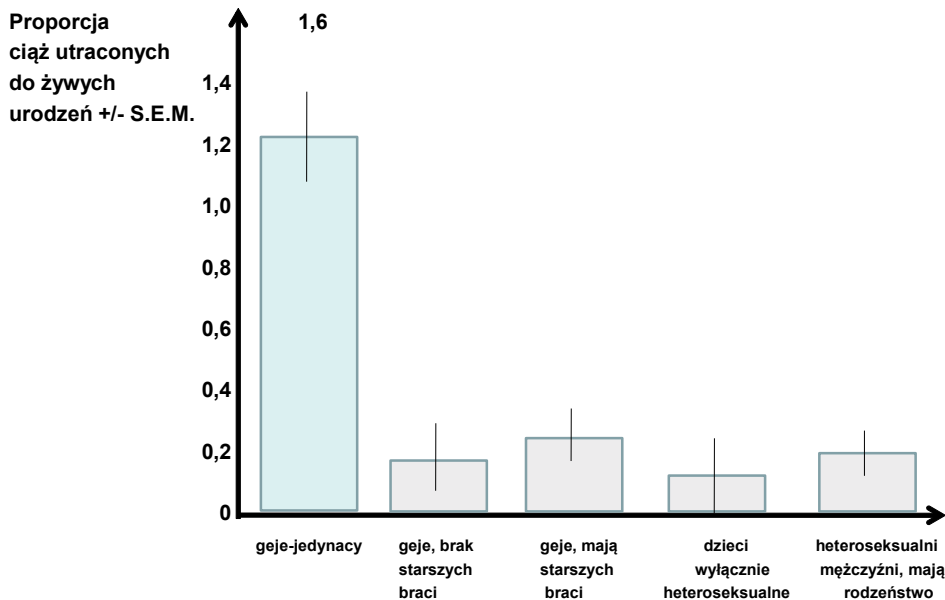
Reguła ta dotyczy tylko orientacji seksualnej męskich potomków i jest niezależna od wieku matki. Jeżeli dojdzie do immunizacji, wzrastające stężenia przeciwciał matki (zwłaszcza przy kolejnych męskich płodach) mogą interferować m.in. z regionami rozwijającego się mózgu dziecka, które odpowiedzialne są za wykształcenie orientacji seksualnej. Efektem tej immunizacji może być uszkodzenie płodu

i utrata ciąży. To by tłumaczyło większą liczbę utraconych ciąży u matek jedynaków (rys. 2, s. 39) oraz ich zmniejszoną wagę przy urodzeniu (rys. 3, s. 40) [7]. Istnieje szereg prac wykazujących zmniejszoną wagę przy urodzeniu (zarówno chłopców, jak i dziewczynek) jako skutek aktywacji układu immunologicznego matki w czasie ciąży lub w sytuacji braku zgodności grup krwi płód – matka [7].

Za potwierdzenie hipotezy immunizacji można uznać wyniki badań obejmujących prawie 45 tys. mężczyzn – pierwotnych synów heteroseksualnych i pierwotnych gejów, gdzie ustalono, że pierwotni geje mieli znacząco mniej młodszego rodzeństwa niż pierwotni heteroseksualni mężczyźni [8]. Obserwacja ta jest zgodna z hipotetycznym efektem immunizacji matki, skutkującym zwiększeniem prawdopodobieństwa urodzenia geja jedynaka i utraty kolejnych ciąży.

Z kolei w greckich badaniach kohortowych dotyczących 1600 osób uzyskano potwier-

Znamiennie wysoka liczba utraconych ciąży u matek gejów-jedynaków



Rysunek 2. Proporcja ciąż utraconych do żywych urodzeń +/- odchylenie standardowe SEM (Standard Error Mediana) [7]

dzenie statystycznie znamienne, podwyższonego prawdopodobieństwa homoseksualizmu u mężczyzn mających większą liczbę starszych braci [9]. Z dokładnych obliczeń okazało się, że prawdopodobieństwo orientacji płciowej typu homoseksualnego wobec wyłącznie heteroseksualnego (*odds ratio*) wzrastało o 43% wraz z posiadaniem dodatkowego starszego brata. Natomiast liczba starszych braci nie była znaczącym wskaźnikiem prognostycznym orientacji homoseksualnej lub biseksualnej. Jeśli chodzi o kobiety, liczba rodzeństwa nie była wskaźnikiem prognostycznym dla orientacji płci: w badaniach tych nie wykazano zależności posiadania większej liczby braci i zachowań biseksualnych. Inaczej mówiąc, posiadanie większej liczby starszych braci (czy w ogóle rodzeństwa) nie miało żadnego wpływu u kobiet na ich orientację seksualną [9].

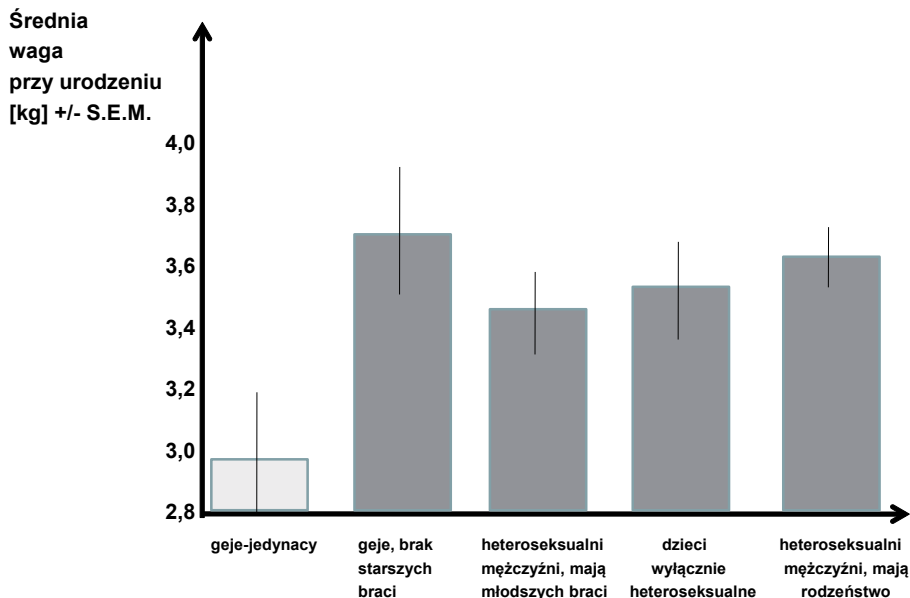
Ustalono (na podstawie niewielkiej liczby matek gejów jedynaków), że w wyniku pierwszej ciąży, waga przy urodzeniu synów wyłącznie gejów była znacząco niższa (rys. 3,

s. 40). Ogólnie matki gejów jedynaków utraciły więcej ciąży, niż matki czterech różnych subkategorii dzieci: geje bez starszych braci; geje ze starszymi braćmi; wyłącznie heteroseksualne dzieci;) heteroseksualni synowie z rodzeństwem. Efekt ten był szczególnie widoczny (rys. 2) przy uwzględnieniu proporcji ciąż utraconych do żywych urodzeń.

■ Autoimmunizacyjna niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy (*hypothyroidism*) jest schorzeniem o różnej etiologii, skutkującym niskim poziomem hormonów tarczycy i spowolnieniem wielu funkcji metabolicznych. Powodem niedoczynności tarczycy może być m.in. autoimmunizacyjna choroba Hashimoto, przewlekłe limfatyczne zapalenie tarczycy (*chronic lymphoid thyroiditis*) i inne. Należy nadmienić, że autoimmunizacyjna choroba Hashimoto występuje 7-10-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Ogólnie choroby z autoimmunizacją mogą w ciągu całego życia wystąpić na-

Waga przy urodzeniu znamienne niska u gejów-jedynaków



Rysunek 3. Waga ciała niemowlęcia, przy urodzeniu synów pierwotnych +/- odchylenie standardowe SEM (Standard Error Mediana) [7]

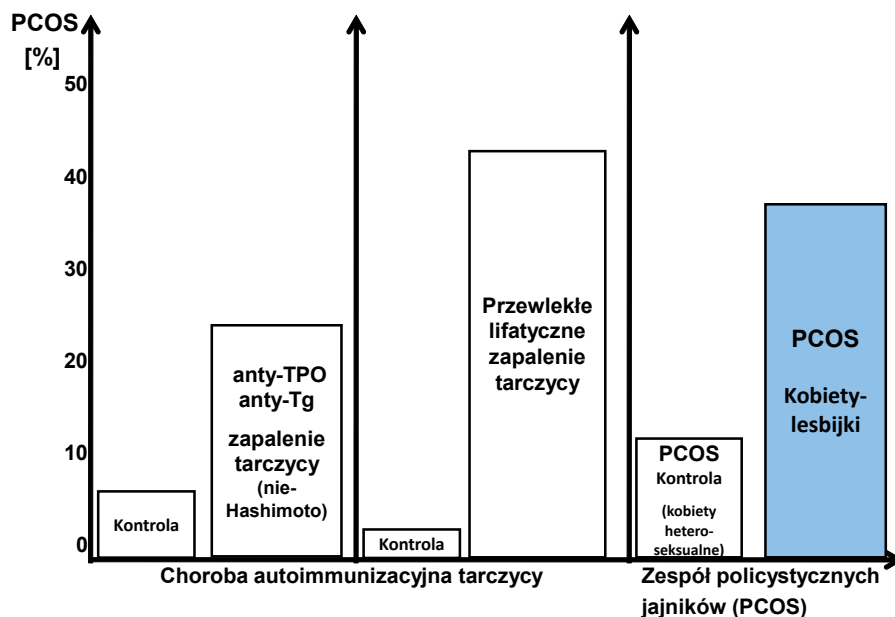
wet u 10% populacji (w zależności od regionu i trybu życia), z wyraźną tendencją zwyżkową w ostatnim półwieczu.

Z kolei zespół policystycznych jajników (PCOS; *polycystic ovary syndrome*) notowany jest u około 5-10% kobiet w wieku rozrodczym i aż u 58% kobiet lesbijek i kobiet *transgender* żeński ➤męski FtM (*female to male*) [10]. Pacjentki w cytowanych badaniach nigdy nie miały przedtem kuracji hormonalnej, nie miały również chirurgicznej zmiany płci. Często jest współwystępowanie PCOS i otyłości, hiperandrogenizmu i insulinooporności.

Asocjacje transgender – choroba Hashimoto – zespół policystycznych jajników (PCOS) (*polycystic ovary syndrome*) i nadmiar androgenów (hyperandrogenism) badano już w latach 80. ubiegłego wieku [11]. W przypadkach matczynej choroby Hashimoto stwierdzono podwyższone występowanie *transgender* homoseksualizmu u męskich potomków. Powtórzmy, że u kobiet lesbijek i *transgender* żeński ➤męski FtM stwierdzono aż w 58%

podwyższone występowanie zespołu policystycznych jajników PCOS. Dodatkowo podwyższona frekwencja transgender w drugim pokoleniu może wiązać się też z występowaniem PCOS u kobiet cierpiących na autoimmunizacyjną niedoczynność tarczycy. To ostatnie spostrzeżenie potwierdzają znacząco wyższe stężenia przeciwciał anty-peroksydazy tarczycowej TPO (*thyroid peroxidase*), anty-tyreoglobuliny Tg (*thyreoglobulin*) oraz powiązanie z przewlekłym limfatycznym zapaleniem tarczycy u dziewcząt (rys. 4, s. 41) [11]. Autorzy sugerują możliwy mechanizm oddziaływania *in utero*, skierowany na płód u matek z chorobą (chorobami) autoimmunizacyjnymi, do których należy niedoczynność tarczycy. W badaniach kohortowych matka – dziecko stwierdzono np. aż 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo rozwoju autyzmu u tych dzieci, których matki w czasie ciąży cierpiały na ciężką ciążową hipotyroksynemię, oraz dwukrotnie wyższe ryzyko autyzmu u dzieci, których matki w czasie ciąży cierpiały na autoimmunizacyjną nie-

Możliwa współzależność: zespół policystycznych jajników (PCOS) – - autoimmunizacyjne choroby tarczycy - dysforia płci XX



Rysunek 4. Autoimmunizacyjna niedoczynność tarczycy, zespół policystycznych jajników, przewlekłe limfatyczne zapalenie współwystępuje z podwyższoną frekwencją dysforii płci [11]

doczynność tarczycy [1]. Jednym ze znanych oddziaływań matka – płód jest większa wrażliwość *in utero* męskich potomków na zaburzenia poziomu hormonów tarczycy (niedoczynność tarczycy) u matki [11]. Już w subklinicznej niedoczynności tarczycy u kobiet w ciąży (podwyższony poziom hormonu tyreotropowego TSH (*thyroid stimulating hormone*) przy prawidłowym poziomie hormonów tarczycy) zachodzi ryzyko negatywnych skutków u płodu [12,13]. Mogą to być negatywne skutki rozwoju neurologicznego i intelektualnego płodu.

W rozwoju zarodka męskiego ważną rolę odgrywają specyficzne receptory jądrowe dla hormonów tarczycy w płodowych komórkach Sertolego. Ogólnie istnieje konsensus na temat kluczowej roli hormonów tarczycy w procesach spermatogenezy i steroidogenezy [14]. Płodowe namnażanie komórek Sertolego jest kontynuowane nawet przez kilka lat po urodzeniu. Niedoczynność tarczycy u chłopców wiązana jest z opóźnieniem ich dojrzałości płciowej. Liczba komórek Sertolego w dojrzałych gona-

dach męskich wyznacza górny limit produkcji plemników. Zakończenie płodowej proliferacji komórek Sertolego jest kontrolowane hormonalnie. Płodowe komórki Sertolego są bogato wyposażone w receptory dla hormonów tarczycy. Przyjmuje się, że w normalnych warunkach fizjologicznych trijodotyronina T3 blokuje namnażanie komórek Sertolego i stymuluje ich dojrzewanie. Antyproliferacyjny wpływ hormonów tarczycy na płodowe komórki Sertolego jest interpretowany jako działanie bodźca kończącego namnażanie i stymulującego dojrzewanie tych komórek [14]. Przyjmuje się, że hormony tarczycy regulują namnażanie komórek Sertolego w rozwoju płodowym gonad męskich. Niedoczynność tarczycy zmienia metabolizm estrogenów oraz wpływa na proliferację komórek Sertolego w okresie płodowym.

W szerokogenomowych badaniach GWAS (*genome-wide association studies*) materiału DNA 1000 mężczyzn o orientacji homoseksualnej, na ich chromosomie 14 wykryto polimorfizm (w intronie 1) genu receptora hormo-

nu tyreotropiny TSHR (*thyroid stimulating hormone receptor*), regulującego metabolizm komórek tarczycy [15]. Receptor TSHR występuje szczególnie licznie w obszarze mózgowego hipokampu. Autorzy sugerują powiązanie dysfunkcji tarczycy i zmienionej orientacji seksualnej.

Podsumowanie

Warto podkreślić, że wszystkie wymienione hipotezy dotyczą rozwoju płodowego człowieka, w którym to okresie różne czynniki zewnętrzne w różnym stopniu oddziałują na organogenezę poszczególnych narządów. Już w czasach Marii Skłodowskiej-Curie było wiadomo, że w razie napromieniowania kobiety w ciąży najbardziej ucierpi rozwijający się mózg płodu. W większości opracowań teratologicznych specjaliści są zgodni co do stwierdzenia, że na uszkadzające działanie czynników zewnętrznych (chemikalia, promieniowanie, etc.) najbardziej podatne są dwa rozwijające się narządy dziecka: ośrodkowy układ nerwowy (mózg) i gonady/układ rozrodczy.



Autor korespondujący:
prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak
ball@medyk.com.pl
Nadesłano: 27-08-2019

- Krzystyniak KL, Kalota HM. (2014). Ograniczona płodność męska. Fizjologia, zagrożenia, leczenie niepłodności. Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 280 stron.
- Watts TM, Holmes L, Raines J, et al. (2018). Sexual arousal patterns of identical twins with discordant sexual orientations. *Nature Sci Rep.* 8: 14970. doi: 10.1038/s41598-018-33188-2.
- Bogaert, AF, Sikorska MG, Wang C, et al. (2018). Male homosexuality and maternal immune responsiveness to the Y-linked protein NLGN4Y. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115 (2):302-306. doi: 10.1073/pnas.1705895114.
- Dorner G, Poppe I, Stahl F, et al. (1991). Gene- and environment-dependent neuroendocrine etiogenesis of homosexuality and transsexualism. *Exp Clin Endocrinol.* 98: 141-150.
- Sikorska MN, Blanchard R, VanderLaan DP, Zucker KJ. (2016). Gay male only-children: Evidence for low birth weight and high material miscarriage rates. *Arch Sex Behav.* doi: 10.1007/s10508-016-0829-0.
- Blanchard R. (2012). Fertility in the mothers of firstborn homosexual and heterosexual men. *Archiv Sexual Behav.* 41: 551-556. doi:10.1007/s10508-01-9888-0.
- Apostolou M. (2019). Does fraternal birth order predict male homosexuality, bisexuality, and heterosexual orientation with same-sex attraction? Evidence from a Greek-speaking sample from Greece. *Archiv Sexual Behav.* doi: 10.1007/s10508-019-01466-3.
- Baba T, Endo T, Honnma H, et al. (2007). Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuality. *Human Reproduction*, 22(4), 1011-1016. doi:10.1093/humrep/del474.
- Sabuncuoglu O. (2017). Towards a further understanding of prenatal thyroid theory of homosexuality: Autoimmune thyroiditis, polycystic ovary syndrome, autism and low birth weight. *Mental Illness* 9: 7325-7330. doi: 10.4081/mi.2017.7325.
- Liu Y, Chen H, Chen J, et al. (2018). The association between maternal subclinical hypothyroidism and growth, development, and childhood intelligence: A meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 10:153-161. doi: 10.4274/jcrpe.4931.
- Rao M, Zeng Z, Zhou F, et al. (2019). Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update.* doi: 10.1093/humupd/dmz003.
- Zamoner A, Pessoa-Pureur R, Silva FR. (2011). Membrane-initiated actions of thyroid hormones on the male reproductive system. *Life Sci.* 89: 507-514.
- Sanders AR, Beecham GW, Guo S, et al. (2017). Genome-wide association study of male sexual orientation. *Sci Rep.* 7: 16950. doi: 10.1038/s1598-017-15736-4.

*I część została opublikowana w „Gabinecie Prywatnym” nr 04/2019, II część w numerze 05-06/2019. Artykuły są fragmentami książki „Gender w świetle faktów medycznych” Krzysztofa L. Krzystyniaka i Hanny Kaloty, która ukazała się nakładem Wydawnictwa Medyk.

Piśmiennictwo:

- Polderman TJC, Kreukels BPC, Irwig MS, et al. (2018). The biological contributions to gender identity and gender diversity: Bringing data to the table. *Behavior Genet.* 48: 95-108. doi:10.1007/s10519-018-9889-z.
- Ash JW, Dhejne C, Magnusson C, et al. (2018) Proportion of adults in the general population of Stockholm County who want gender-affirming medical treatment. *PLOS-One* 13: e0204606 doi: 10.1371/journal.pone.0204606.

PRENUMERATA CZASOPISMA 5 PKT EDUKACYJNYCH



Czytaj najnowszy numer czasopisma
na naszej stronie

gabinetprywatny.pl

**PUBLIKACJA MONOGRAFII NAUKOWEJ
80 pkt naukowych MNiSW**