

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Corso di laurea in Medicina e chirurgia

Dipartimento di Medicina

UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione

Direttore: prof. Alberto Ferlin

TESI DI LAUREA

# **Ruolo del sesso e dell'identità di genere sulla salute osteomuscolare**

**Relatore:**

Prof. Andrea Garolla

**Correlatrice:**

Dott.ssa Chiara Ceolin

Laureanda: Bianca Scagnet

Anno Accademico 2023-2024



## INDICE

1. Riassunto.....	1
2. Introduzione.....	3
2.1 Incongruenza di genere e disforia.....	3
2.1.1 Definizioni e linguaggio	
a) Cisgender e transgender	
b) Incongruenza di genere e disforia	
c) Diversità vs diagnosi e <i>Minority Stress</i>	
2.1.2 Stime di popolazione	
a) Secular trend	
2.1.3 Il percorso di affermazione di genere in Italia	
a) Diagnosi psicologica	
b) Terapia ormonale – <i>gender affirming hormone therapy</i> (GAHT)	
c) Rettificazione anagrafica	
d) Chirurgie affermative – <i>gender affirming surgeries</i> (GAS)	
2.2 La biochimica dell'osso.....	14
2.2.1 Struttura dell'osso e rimodellamento	
2.2.2 Dimorfismo sessuale osseo e ruolo degli ormoni	
2.2.3 Differenze tra i sessi nell'invecchiamento osseo	
2.3 Osteoporosi.....	17
2.3.1 Criteri di diagnosi e metodi diagnostici per osteoporosi	
a) pQCT	
2.3.2 Fattori di rischio dell'osteoporosi	
2.4 Composizione corporea.....	22
2.4.1 Metodi di valutazione della composizione corporea	
2.4.2 Dimorfismo sessuale e ruolo degli ormoni nel muscolo scheletrico	
2.4.3 Effetti dell'invecchiamento sul muscolo scheletrico e sulla composizione corporea	
2.5 Salute osteomuscolare nelle persone transgender.....	25
2.5.1 Densità minerale ossea nell'individuo transgender	
a) Studi pre-GAHT	
b) Studi durante GAHT	
2.5.2 Composizione corporea nel soggetto transgender	
2.5.3 Risultati dello studio COMET	
2.5.4 Diagnosi di osteoporosi nel soggetto transgender	
2.6 Gender Minority Stress.....	30
3. Obiettivi dello studio.....	32
4. Materiali e metodi.....	33
4.1 Popolazione di Studio.....	33
4.2 Raccolta dati .....	33
4.3 Analisi statistica .....	36
5. Risultati .....	37
6. Discussione.....	39
6.1 Limiti dello studio.....	45
7. Conclusioni.....	46
Bibliografia.....	47

## 1. RIASSUNTO

In questo elaborato si analizza il ruolo della terapia ormonale di affermazione di genere sulla salute osteomuscolare nei soggetti transgender.

**Obiettivi:** Lo scopo dello studio è di valutare i cambiamenti nei soggetti transgender dopo 1 anno di terapia ormonale di affermazione di genere rispetto ai valori al basale e ai soggetti cisgender, in termini di parametri di densità ossea, composizione corporea, profilo ormonale e stress.

**Materiali e metodi:** Sono stati valutati in totale 243 individui comprendenti 136 partecipanti transgender (84 AFAB e 51 AMAB) e 107 controlli (56 AFAB e 51 AMAB). 54 partecipanti transgender hanno completato il follow-up almeno 1 anno dopo l'inizio della GAHT. Il campione è stato sottoposto a raccolta anamnestica, antropometria, esami ematochimici, Densitometria Ossea a Raggi X a Doppia Energia (DEXA), Tomografia Computerizzata Quantitativa Periferica (pQCT), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Perceived Stress Scale (PSS).

**Risultati:** Dopo 1 anno dall'inizio della GAHT nei soggetti t-AFAB si rileva un significativo peggioramento dei valori di Z-score e BMD rispetto al baseline, in assenza di differenze rispetto ai cisgender AMAB; nei soggetti t-AMAB si ha un significativo incremento nei valori di z-score, con la BMD che continua ad essere significativamente più bassa rispetto ai controlli cisgender. Vi è un aumento significativo rispetto al baseline della vitamina D, che raggiunge livelli simili alla controparte cisgender. Gli individui t-AFAB sperimentano un aumento sia della massa magra che della forza muscolare dopo 1 anno di GAHT, mentre gli individui t-AMAB mostrano un calo della massa muscolare e della forza muscolare rispetto al basale.

Gli score PSS e PHQ, che erano significativamente diversi al baseline tra la popolazione transgender e cisgender, non mostrano cambiamenti significativi durante il primo anno di GAHT. La massa grassa, in particolar modo se misurata come FMI o percentuale di grasso totale, è correlata con gli score PSS nella popolazione transgender, specialmente tra gli individui t-AFAB.

**Conclusioni:** Questo studio ha dimostrato che in 1 anno di GAHT si verificano variazioni significative in termini di densità ossea e composizione corporea nei soggetti transgender. Nel primo anno di terapia, gli score PSS e PHQ non variano rispetto al

basale, forse a causa del *gender minority stress*. Questo è stato il primo studio di cui siamo a conoscenza in cui sia stata valutata la correlazione tra la composizione corporea e lo stress. Il PSS correla con la massa grassa specialmente negli individui t-AFAB. Ulteriori studi sono necessari per approfondire questo risultato, anche relativamente alla possibile sintomatologia e prevalenza di disturbi della condotta alimentare.

## 2. INTRODUZIONE

### 2.1 Incongruenza di genere e disforia

#### 2.1.1 Definizioni e linguaggio

Poiché l'incongruenza di genere è una condizione complessa, prima di iniziare la trattazione è indispensabile chiarirne alcuni aspetti chiave e illustrare la corretta terminologia.

Anche se frequentemente usati come termini equivalenti, le parole “sesso” e “genere” hanno significati differenti. Il sesso biologico è l'insieme di caratteristiche genetiche e anatomiche presenti dalla nascita che determinano se l'individuo è maschio o femmina. Vi può essere quindi l'assegnazione alla nascita del sesso femminile o del sesso maschile, indicati rispettivamente dalle sigle AFAB (*assigned female at birth*) e AMAB (*assigned male at birth*). In alcune situazioni più rare, gli individui possono nascere con un corredo cromosomico, genetico o anatomico che presenta caratteristiche intermedie tra i due sessi; in questo caso si parla di condizioni intersessuali o intersex, in cui tali caratteristiche non sono strettamente ascrivibili alle categorie binarie di “maschio” e “femmina”. (1,2)

Il genere è l'insieme di caratteristiche socialmente definite, come ruoli, relazioni e norme, che vengono identificate come femminili o maschili. In quanto costrutto sociale, la concezione del genere dipende dal contesto storico-culturale e può essere soggetta a variazioni nel tempo. (1) Con identità di genere si fa riferimento alle caratteristiche psicosociali proprie dell'individuo che permettono di identificarsi in quanto uomo o donna. L'identità di genere è, quindi, un'esperienza di autoidentificazione, interna e individuale, indipendente dal sesso assegnato alla nascita. (3)

In definitiva, se il sesso è una definizione di dimorfismo anatomico e genetico che tipicamente permette di distinguere ciascun individuo all'interno di una delle due categorie tra maschio e femmina, il genere è riferito all'esperienza individuale dell'essere maschile, femminile o non binario. L'identità di genere include sfumature che spaziano tra i due estremi di “maschio” e “femmina”, oltre all'identificazione come fondamentalmente né femminile né maschile. Un aspetto diverso è invece l'espressione di genere, ovvero come una persona mostra agli altri il proprio genere attraverso il comportamento o elementi dell'aspetto esteriore come i vestiti o il trucco, in un modo

che può essere mascolino, femminile o androgino.(4) All'interno dell'identità sessuale si trova anche la categoria dell'orientamento sessuale, ovvero il genere delle persone verso cui si prova attrazione sessuale o romantica.

Il sesso biologico, l'identità di genere, l'espressione di genere e l'orientamento sessuale interagiscono ma sono aspetti indipendenti dell'identità di un individuo. L'identità di genere emerge da una complessa interazione tra fattori biologici, sociali e culturali, e la sua eziologia è tutt'ora oggetto di dibattito. (2)

#### a) Cisgender e transgender

Per una persona cisgender, il genere assegnato alla nascita coincide con la propria identità di genere. Le persone transgender e con varianza di genere (TDG – transgender and gender diverse) sono persone con identità o espressione di genere che differiscono dal genere socialmente attribuito in base al loro sesso assegnato alla nascita. (3) Per una persona transgender, quindi, il sesso assegnato alla nascita non coincide con la propria identità di genere.

Le persone transgender possono essere non binarie o binarie. Per le persone transgender binarie, si parla di donne transgender nel caso di persone AMAB con identità di genere femminile, mentre un uomo transgender è una persona AFAB la cui identità di genere è maschile. (5) Nel caso delle persone non binarie (*non binary*) l'identità di genere non coincide con le categorie binarie tradizionali di maschile e femminile. Esse potrebbero identificarsi in ugual misura in entrambe, propendere per l'una o per l'altra, o non identificarsi in nessuna delle due opzioni binarie. (6) In generale è bene riferirsi alle persone transgender con il nome da loro scelto e con i pronomi del genere in cui si identificano, piuttosto che con quelli anagrafici e riferiti al sesso assegnato alla nascita.(2)

#### b) Incongruenza di genere e disforia

L'incongruenza di genere è la discordanza tra il genere assegnato alla nascita e la propria identità di genere, che può manifestarsi con forte disagio nei confronti delle proprie caratteristiche sessuali primarie o secondarie, forte desiderio di disfarsene e forte desiderio di possedere le caratteristiche sessuali primarie o secondarie del proprio genere percepito. La persona desidera fortemente di venire riconosciuta e trattata secondo il proprio genere percepito.(7)

La disforia di genere (Gender Dysphoria, GD), definita nel DSM-V, è la condizione di disagio e sofferenza clinicamente significativa che può essere causata dall'incongruenza di genere. Anche se non tutte le persone con incongruenza di genere provano disforia, questo disagio può essere molto forte, specie se vengono negati interventi medici affermativi quali la terapia ormonale o chirurgica.(8,9)

c) Diversità vs diagnosi e *Minority Stress*

L'espressione di caratteristiche e identità di genere non convenzionalmente associate con il sesso assegnato alla nascita è un fenomeno umano comune e culturalmente diversificato che non dovrebbe essere visto come intrinsecamente negativo o patologico.(3) Considerato che non sono stati ancora stabiliti dei criteri scientifici per il riconoscimento di un'identità di genere "normale" o "patologica", la discussione per giustificare la precedente classificazione dell'identità transgender come disturbo mentale è stata definitivamente superata.(10)

Sebbene la disforia di genere sia ancora diagnosticata secondo i criteri del DSM-V, l'incongruenza di genere non fa più parte delle condizioni patologiche o dei disturbi mentali. Il DSM-V si concentra nello specifico sulla disforia come problema clinico, garantendo al contempo l'accesso ai servizi sanitari necessari al trattamento di condizioni relative al genere. A causa della stigmatizzazione delle persone TDG, queste possono provare disagio o disforia che possono essere affrontate attraverso diversi trattamenti di affermazione di genere. Per le persone che provano incongruenza tra il proprio genere assegnato alla nascita e la propria identità di genere è chiaramente riconosciuta la necessità medica di trattamento.(3,9)

Purtroppo, la varianza di genere continua a venire stigmatizzata in molte parti del mondo. Lo stigma può portare a pregiudizi e discriminazioni che esitano talvolta nel *minority stress*. Il *minority stress* è unico (va ad aggiungersi ai fattori di stress generali a cui è soggetta tutta la popolazione), basato sulla matrice sociale, ed è cronico, e potrebbe peggiorare la salute mentale delle persone TGD favorendo lo sviluppo di disturbi quali ansia e depressione: questi sintomi sono socialmente indotti, e non inerentemente dovuti all'essere TGD.(3)

### 2.1.2 Stime di popolazione

Negli Stati Uniti circa lo 0,6% degli adulti, ovvero 1,4 milioni di persone, si identificano come transgender.(11) La prevalenza di individui transgender che richiedono un intervento medico, come la terapia ormonale o gli interventi chirurgici per l'affermazione del proprio genere, è stimata essere più bassa e va dallo 0,005% allo 0,014% della popolazione.(12) Tuttavia, in uno studio più recente sulla popolazione generale della Contea di Stoccolma, la necessità di terapia ormonale o chirurgia di affermazione di genere è stata riportata dallo 0,5% dei partecipanti. (13)

La proporzione di persone TGD all'interno della popolazione generale è differente a seconda del metodo di rilevazione: gli studi basati esclusivamente sulla clinica sembrano catturare solo una parte minoritaria delle persone TGD. L'uso del self report invece aumenta di molto la probabilità che una persona venga inclusa nel numeratore.(14)

In base ai diversi tipi di studio, le proporzioni di persone TGD all'interno della popolazione generale variano come segue:

- Studi basati sul sistema sanitario: 0.02–0.1%;
- Studi basati sui sondaggi nella popolazione adulta: 0.3–0.5% (transgender), 0.3–4.5% (tutte le identità TGD);
- Studi basati sui sondaggi nella popolazione di bambini e adolescenti: 1.2–2.7% (transgender), 2.5–8.4% (tutte le identità TGD).(3)

I dati disponibili indicano chiaramente che le persone TGD rappresentano una porzione della popolazione consistente e in crescita. La proporzione può variare da una frazione percentuale fino a diversi punti percentuali in base ai criteri di inclusione, la fascia d'età e la località: sulla base delle evidenze disponibili al momento, la popolazione TGD potrebbe rappresentare dallo 0.1% fino al 2.7% della popolazione generale. (14)

#### a) Secular trend

Dai dati più recenti risulta essere in corso un evidente e rapido cambiamento in termini di dimensioni della popolazione TGD e delle sue caratteristiche demografiche, come l'età del coming out e il rapporto AMAB/AFAB. Queste osservazioni sono confermate indipendentemente dall'area geografica di interesse, la definizione di TGD utilizzata e il metodo statistico. (14)

In anni recenti si è assistito ad una variazione sostanziale nel *sex ratio* di giovani persone TGD. Si è passati infatti da un rapporto in favore delle persone AMAB prima del 2006 ad una prevalenza delle persone AFAB tra il 2006 e il 2013. Questa inversione è un fenomeno recente e corrisponde ad un aumento degli accessi all'attenzione medica di giovani con disforia di genere. (15) Per esempio, è stato rilevato un aumento degli invii ad una unità clinica specializzata in identità di genere in Spagna di 10 volte in 10 anni, da 18 nel 2012 a 189 nel 2021. L'incremento è stato molto più marcato negli adolescenti e giovani adulti, con un numero decisamente maggiore di individui AFAB. L'età alla prima visita è calata e in media le persone AFAB sono più giovani delle AMAB.(16)

L'aumento dell'invio all'attenzione clinica delle persone TGD è probabilmente causato da vari fattori:

- l'aumento di visibilità delle persone transgender nei media;
- la semplice reperibilità di informazioni sull'incongruenza di genere su internet;
- l'aumentata consapevolezza riguardo alla disponibilità di trattamento medico per gli adolescenti, incluso l'utilizzo degli agonisti del GnRH per ritardare o bloccare la pubertà.

Questi fattori, che contribuiscono anche alla destigmatizzazione dell'identità transgender, hanno probabilmente facilitato l'accesso all'attenzione clinica di giovani e delle loro famiglie. Non è chiaro però se questi fattori da soli siano sufficienti a giustificare l'inversione del *sex ratio*. Altri fattori socioculturali potrebbero avere un ruolo in questo fenomeno, tra cui il fatto che lo stigma sociale è maggiore nelle persone AMAB che presentano comportamenti *cross-genera*. Sembra quindi possibile che il *coming out* sia più facile per una persona TGD di sesso femminile.(15)

La tendenza verso una maggiore proporzione di persone TGD nei gruppi di età più giovani e le differenze legate all'età nel rapporto tra AMAB e AFAB probabilmente rappresentano l'"effetto coorte", che riflette i progressi sociopolitici, l'aumento dell'accesso alle cure e alle informazioni mediche, uno stigma culturale meno pronunciato e altri cambiamenti che hanno un impatto differente a seconda delle generazioni. Ad esempio, in base ai dati del censimento del 2021, lo 0,33% della popolazione di età pari o superiore ai 15 anni in Canada si è identificata come

transgender o non binary.(3) In linea con la letteratura, le proporzioni di persone transgender e non binarie erano molto più elevate per la Generazione Z (nata tra il 1997 e il 2006, 0,79%) e i millennials (nati tra il 1981 e il 1996, 0,51%) rispetto alla Generazione X (nata tra il 1966 e il 1980, 0,19%), ai baby boomer (nati tra il 1946 e il 1965, 0,15%) e alla generazione di nati nel 1945 o prima (0,12%) (**figura 1**).<sup>(3)</sup>

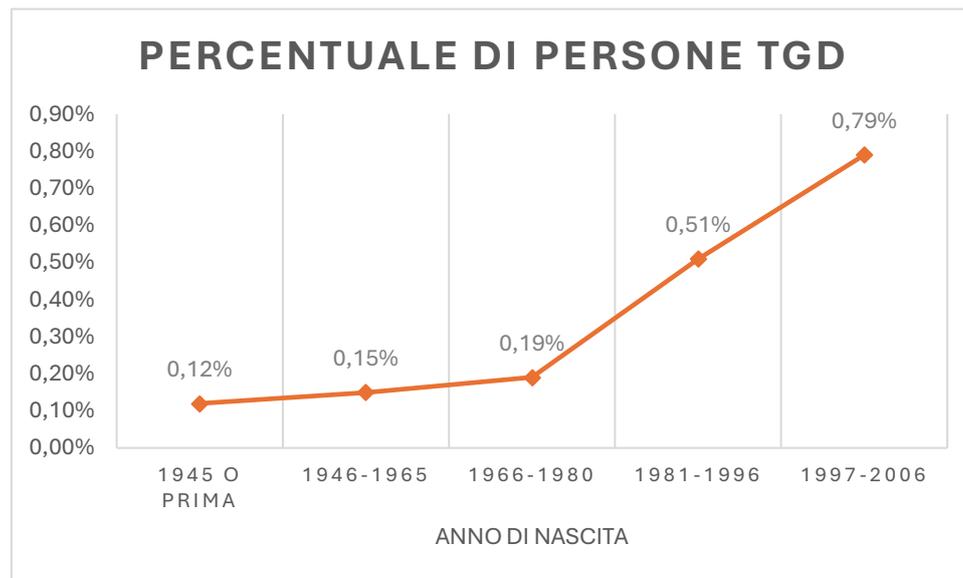


Figura 1. La proporzione di persone TDG è molto più elevata nella generazione Z (nati tra il 1997 e il 2006) e Millennials (nati tra il 1981 e il 1996) rispetto alle generazioni precedenti

### 2.1.3 Il percorso di affermazione di genere in Italia

Il percorso di affermazione di genere (*gender affirming care*) può includere diversi interventi sociali, psicologici, comportamentali o medici, inclusi trattamenti ormonali o interventi chirurgici, con l'obiettivo affermare l'identità di genere di una persona. Il trattamento dev'essere personalizzato sulla base della valutazione e delle esigenze di ciascun individuo.<sup>(9,17)</sup> L'assistenza sanitaria per le persone transgender deve mantenere un approccio olistico e multidisciplinare e comprende l'affermazione di genere (GAMST - *gender affirming medical and surgical treatment*), gli interventi di prevenzione e la gestione delle malattie croniche.

Le terapie di affermazione di genere includono:

- la soppressione della pubertà;
- la terapia ormonale, di seguito indicata come GAHT – *gender affirming hormone therapy*;
- gli interventi chirurgici di affermazione di genere.(3)

È importante sottolineare che non esiste un approccio universale e che le persone TGD possono aver bisogno di tutti, alcuni o nessuno di questi interventi.(3) Prima di iniziare il percorso affermativo, la persona deve essere informata su tutte le procedure e le terapie disponibili, nonché sui possibili rischi che queste comportano e sull'irreversibilità di alcune di esse, così da poter esprimere un consenso informato scritto.(18)

Sebbene debba essere presente una marcata e duratura incongruenza di genere, non è necessario che le persone TGD sperimentino livelli severi di disagio riguardo alla loro identità di genere per accedere ai trattamenti affermativi. Un adulto TGD può avere un'incongruenza di genere duratura senza un disagio significativo e beneficiare comunque dei GAMST. L'accesso ai trattamenti di affermazione di genere può inoltre agire come misura profilattica, riducendo l'insorgenza successiva di distress. Fornire i GAMST alle persone TGD con incongruenza di genere persistente è stato associato a bassi tassi di rimpianto e ad alti tassi di soddisfazione dei pazienti. (3,19,20)

#### a) Diagnosi psicologica

Non tutte le persone transgender desiderano intraprendere un percorso medico di affermazione di genere (un tempo chiamato anche transizione). Alcune persone transgender optano per un'affermazione di genere esclusivamente di tipo sociale, con l'adozione di nomi, pronomi e altri aspetti dell'espressione corrispondenti all'identità di genere esperita. (17,21)

In Italia, qualora una persona decida di voler intraprendere un percorso di affermazione di genere comprensivo di GAMST, per accedervi è previsto un percorso psicodiagnostico al termine del quale viene redatta la relazione psicoclinica per la diagnosi di incongruenza di genere, in presenza o meno di disforia di genere, secondo i criteri del DSM-V.

Tale relazione diagnostica può essere redatta da un<sup>o</sup> psichiatra o psicoterapeuta che sia adeguatamente formato sui temi riguardanti l'identità di genere. Il ruolo del professionista della salute mentale è di valutare la presenza di incongruenza di genere e identificare eventuali problematiche di salute mentale coesistenti, offrire informazioni sui trattamenti di affermazione di genere (GAMST), supportare la persona TGD nel considerare gli effetti/rischi dei GAMST, valutare se la persona ha la capacità di comprendere il trattamento offerto e se ne potrebbe trarre beneficio. (3)

Il sostegno psicologico può anche essere richiesto in alcuni momenti delicati quali il coming out, la transizione sociale, i cambiamenti seguenti alle terapie ormonali, l'inserimento lavorativo ecc. (18) Il professionista può inoltre partecipare al trattamento psicoterapeutico o farmaceutico di altri problemi di salute mentale non correlati al genere.(9) Inoltre, nel caso in cui la persona intenda chiedere il cambio del nome sui propri documenti (rettifica anagrafica) e/o sottoporsi a interventi chirurgici di affermazione di genere, può essere elaborata una relazione psicologica che attesti la necessità di tali interventi al fine del benessere della persona. (18)

#### b) Terapia ormonale – gender affirming hormone therapy (GAHT)

La terapia ormonale di affermazione di genere ha la finalità di allineare, per quanto possibile, le caratteristiche corporee con l'identità di genere e gli specifici obiettivi delle persone TGD che ne esprimano la necessità.(22) Sulla base della 8<sup>o</sup> edizione degli Standard di Cura del World Professional Association of Transgender Health (WPATH) e di altre linee guida internazionali, per poter accedere al trattamento ormonale devono essere soddisfatti i seguenti criteri:

- I) incongruenza di genere marcata e stabile;
- II) capacità di fornire il consenso informato al trattamento;
- III) presa in carico di eventuali problematiche fisiche e/o psicologiche che potrebbero interferire con l'esito della terapia;
- IV) comprensione degli effetti della terapia ormonale sulla fertilità e discussione delle possibilità di preservazione della fertilità.(18)

La gestione endocrinologica del paziente con disforia prevede la discussione con lo stesso degli obiettivi attesi dal percorso di affermazione, illustrando anche i rischi intrinseci della GAHT e le sue implicazioni sulla fertilità: nel caso venga espresso un interesse in

tale senso, il paziente va informato sulla possibilità di conservazione dei gameti.(3,12,17)

Prima dell'inizio del trattamento è importante una valutazione attenta dello stato di salute generale del soggetto al fine di escludere alcune condizioni specifiche che potrebbero controindicare il trattamento ormonale.(3,23) Tale valutazione prevede: raccolta anamnestica completa, esame obiettivo generale, esami biochimici e strumentali per escludere eventuali controindicazioni alla terapia. Nello specifico si valutano: emocromo, assetto ormonale (gonadotropine, testosterone, progesterone ed estrogeni), lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, e trigliceridi) e glicemico, funzionalità epatica e renale, ionemia, markers infettivologici, cariotipo, densitometria ossea (DEXA), eventuale presenza di difetti trombofilici congeniti. Nei soggetti transgender AMAB viene eseguita un'ecografia mammaria bilaterale e scrotale, e in pazienti con età maggiore di 45 anni viene valutato anche il valore di PSA. Nei pazienti transgender AFAB viene richiesta un'ecografia dell'addome completo. Le indagini endocrino-metaboliche vengono ripetute ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento ormonale sostitutivo, successivamente dilazionate ad ogni 6 o 12 mesi.(12)

Nel caso di adolescenti e adulti, la terapia nelle persone transgender AMAB può avere obiettivi di femminilizzazione e de-mascolinizzazione. Il trattamento prevede estrogeni per la femminilizzazione ed antiandrogeni, ad esempio spironolattone e il ciproterone acetato, per la de-mascolinizzazione. La terapia con estradiolo in associazione con antiandrogeni è indicata al fine di indurre femminilizzazione e de-mascolinizzazione complete. L'uso di etinil-estradiolo è controindicato perché associato a un maggiore rischio di tromboembolismo venoso. La formulazione transdermica dovrebbe essere preferita in presenza di fattori di rischio tromboembolico. La terapia antiandrogenica può basarsi sull'uso di ciproterone acetato, GnRHα o, in alternativa, lo spironolattone.

Gli effetti attesi sono: aumento del volume mammario, riduzione della distribuzione pilifera del volto e del corpo, ridotta secrezione sebacea cutanea, redistribuzione del grasso corporeo prevalentemente nelle aree ginoidi e riduzione della massa muscolare. Infine, la terapia de-mascolinizzante promuove una riduzione del volume testicolare e delle erezioni spontanee, nonché una transitoria e reversibile riduzione del desiderio sessuale.(22)

Nei pazienti transgender AFAB la terapia ha l'obiettivo della mascolinizzazione. Si intraprende a tale fine un trattamento androgenico con testosterone undecanoato o enantato, somministrato per via intramuscolare o come gel applicato per via transdermica.(17,18) Tra gli effetti attesi di tale terapia, l'amenorrea è generalmente ottenuta dopo 1–6 mesi di trattamento. Inoltre, sono attesi un aumento della distribuzione pilifera su volto e corpo, l'aumento della massa e della forza muscolare, la riduzione della massa grassa, l'abbassamento del timbro vocale, la comparsa di alopecia con pattern maschile, l'aumento delle dimensioni del clitoride, l'aumento del desiderio sessuale, la comparsa o il peggioramento della severità dell'acne. In corso di terapia con bassi dosaggi di testosterone potrebbe non essere ottenuta l'amenorrea; in questo caso, possono essere proposte strategie ormonali, come i progestinici, o non ormonali (ablazione endometriale) per indurre l'amenorrea.(22)

Controindicazioni assolute per la GAHT con estrogeni sono rappresentate da:

- pregressi eventi trombotici venosi legati a condizioni preesistenti di ipercoagulabilità;
- anamnesi positiva per neoplasia estrogeno-sensibile;
- presenza di epatopatia cronica allo stadio terminale.

Per la GAHT con androgeni le controindicazioni assolute sono:

- coronaropatie con angina instabile;
- gravidanza;
- policitemia non controllata con ematocrito superiore o uguale al 55%;
- cancro prostatico.

#### c) Rettificazione anagrafica

Con rettificazione anagrafica si fa riferimento alla modifica dei dati personali, nome proprio e sesso assegnato alla nascita, nei registri dell'anagrafe a cui si è iscritti, come definito nella legge numero 164/1982 con il termine “rettificazione di attribuzione di sesso”. Per ottenerla è necessario richiedere l'autorizzazione al Tribunale di residenza. A tale scopo, sarà necessario provare, anche attraverso documentazione medica/psicologica, la propria disforia o incongruenza di genere. Qualora la persona non richieda, per il proprio benessere psico-fisico, di sottoporsi a interventi chirurgici di affermazione di genere, potrà richiedere al Tribunale il solo cambio del nome e del

genere.(24) Nel caso in cui la persona intenda sottoporsi alla chirurgia di affermazione di genere può richiedere contemporaneamente entrambe le autorizzazioni.(18)

d) Chirurgie affermative – *gender affirming surgeries* (GAS)

La persona transgender che intenda sottoporsi ad un intervento chirurgico di affermazione di genere in Italia, dovrà aver ottenuto l'autorizzazione rilasciata con sentenza dal Tribunale di residenza. Gli interventi chirurgici consistono nella modifica delle caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie con l'obiettivo di adattare l'aspetto fisico della persona alla sua identità di genere. Questo passaggio non è in alcuna misura obbligatorio.(18,24) Peraltro non tutte le persone transgender desiderano sottoporsi alle chirurgie affermative.(17)

Gli interventi di chirurgia affermativa di genere sono molteplici. Questi includono, ai fini della mascolinizzazione:

- mastectomia e mascolinizzazione del torace;
- metoidoplastica e falloplastica;
- isterectomia e/o salpingo-ooforectomia.

Tra gli interventi femminilizzanti troviamo, invece:

- mastoplastica additiva;
- vaginoplastica e vulvoplastica;
- orchietomia;
- chirurgia di femminilizzazione facciale;
- elettrolisi e epilazione laser
- condrolaringoplastica ("rasatura tracheale")
- chirurgia delle corde vocali.

È importante assicurarsi che coloro che cercano la chirurgia delle corde vocali abbiano interagito attivamente con un logopedista e ricevano sostegno logopedico prima e dopo l'intervento chirurgico.(17) L'intervento vocale di affermazione di genere, sia chirurgico che non chirurgico, può essere efficace nel migliorare i risultati vocali per i pazienti trans sia AMAB che AFAB.(25)

## 2.2 La biochimica dell'osso

### 2.2.1 Struttura dell'osso e rimodellamento

L'osso è un tessuto connettivo mineralizzato che presenta quattro tipi di cellule: osteoblasti, cellule di rivestimento osseo, osteociti e osteoclasti. L'osso svolge importanti funzioni nel corpo, come la locomozione, il supporto e la protezione dei tessuti molli, lo stoccaggio di calcio e fosfato e la protezione del midollo osseo al suo interno. Nonostante il suo aspetto inerte, l'osso è un organo altamente dinamico.

Il tessuto osseo viene continuamente rimodellato attraverso l'azione combinata delle cellule ossee grazie a cui il vecchio osso viene sostituito da nuovo osso, in un ciclo composto da tre fasi:

1. l'inizio del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti;
2. la transizione (o periodo di inversione) dal riassorbimento alla nuova formazione ossea;
3. la formazione dell'osso da parte degli osteoblasti.

Questo processo avviene grazie alla struttura anatomica temporanea chiamata *unità multicellulare di base* (BMU), composta da osteoclasti, osteoblasti, cellule di rivestimento osseo e osteociti. Gli osteociti agiscono come meccanosensori e coordinano il rimodellamento; la funzione delle cellule di rivestimento osseo non è ben chiara, ma sembra svolgere un ruolo importante nel collegare riassorbimento e formazione ossea.

Il rimodellamento osseo è controllato da fattori locali (ad esempio, fattori di crescita e citochine) e sistemici (ad esempio, calcitonina ed estrogeni) che contribuiscono tutti insieme all'omeostasi ossea. Il normale rimodellamento osseo è necessario per la guarigione delle fratture e l'adattamento dello scheletro agli stimoli meccanici, oltre che per l'omeostasi del calcio. Uno squilibrio tra il riassorbimento e la formazione ossea può causare diverse patologie, come per esempio l'osteoporosi.(26)

### 2.2.2 Dimorfismo sessuale osseo e ruolo degli ormoni

L'adolescenza è un periodo importante per la crescita, lo sviluppo e la maturazione ossea. Entro la fine della pubertà, la massa ossea raggiunge circa il 90% del valore di picco che si riscontrerà nell'adulto. Ottenere una densità minerale ossea (BMD) più alta

durante l'adolescenza è essenziale al fine di raggiungere una maggiore massa ossea di picco e prevenire così l'osteoporosi in età avanzata.

Si pensa che la differenza nella crescita ossea tra maschi e femmine sia il risultato delle interazioni tra ormoni sessuali, GH-IGF1 e carico meccanico.(27–30) Gli ormoni sessuali e l'ormone della crescita (GH) sono i principali determinanti della BMD.(30)

Il testosterone e l'estradiolo probabilmente contribuiscono ad aumentare la densità ossea attraverso diversi meccanismi: il testosterone inibisce l'attività degli osteoclasti, mentre l'estradiolo sembra attivare gli osteoblasti. Poiché esiste un feedback positivo interattivo tramite cross-talk paracrino tra entrambi i tipi di cellule, entrambi gli ormoni influiscono sia sugli osteoclasti che sugli osteoblasti.(31)

Gli ormoni sessuali hanno un ruolo cruciale nell'aumentare la BMD e promuovere la maturazione ossea durante l'adolescenza. Le differenze sessuali nella dimensione e nella geometria dell'osso appaiono durante la pubertà: con la secrezione degli steroidi sessuali, la crescita delle ossa lunghe rallenta e le epifisi iniziano a fondersi; contemporaneamente accelera la crescita assiale.

- Gli estrogeni agiscono attraverso l'inibizione dell'apposizione periostale e la stimolazione dell'apposizione endocorticale; nelle femmine, dunque, lo spessore corticale aumenta attraverso la formazione di osso endostale, con la conseguente riduzione del perimetro endostale.
- Il testosterone aumenta il diametro osseo stimolando l'apposizione periostale. Durante la crescita scheletrica, quindi, i maschi sperimentano un aumento dell'apposizione periostale, del diametro osseo e dello spessore corticale.

In altre parole, lo spessore corticale aumenta mediante la formazione ossea periostale negli uomini, e mediante una minore formazione ossea periostale ma una maggiore apposizione endocorticale nelle donne. Gli androgeni, gli ormoni della crescita e il fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) stimolano indipendentemente e additivamente l'apposizione periostale negli uomini, mentre gli estrogeni inibiscono l'apposizione periostale, risultando in ossa più strette nelle donne rispetto agli uomini (*figura 1*). Pertanto, gli uomini hanno ossa lunghe che sono, rispetto alle donne, più lunghe e larghe e con una corteccia solo leggermente più spessa.

I pazienti con pubertà ritardata presentano una ridotta densità minerale ossea (BMD):

- Nei maschi, l'osso è più piccolo con una corteccia più sottile a causa della perdita di apposizione periostale.
- Nelle femmine, la larghezza dell'osso a volte è aumentata a causa dell'assenza degli effetti inibitori degli estrogeni sull'apposizione periostale. La corteccia è sottile perché l'apposizione endocorticale non avviene (**figura 2**).

La riduzione della resistenza ossea causata dalla pubertà ritardata è probabilmente più grave negli uomini rispetto alle donne, considerando l'importanza dell'apposizione periostale nella determinazione della resistenza alla flessione dell'osso.(29)

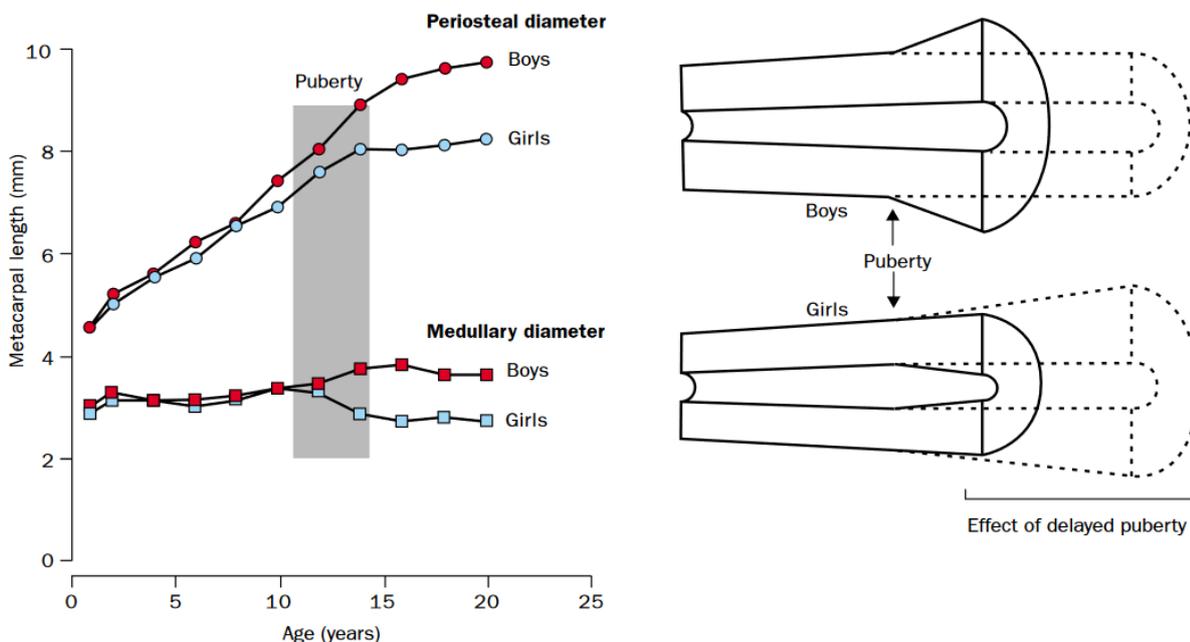


Figura 2: effetti della pubertà e della pubertà ritardata nei maschi e nelle femmine (29)

### 2.2.3 Differenze tra i sessi nell'invecchiamento osseo

Il modello di perdita ossea trabecolare differisce tra i sessi. Negli uomini la perdita ossea trabecolare si verifica principalmente tramite assottigliamento, mentre nelle donne principalmente tramite perdita di connettività.

- Nelle donne la perdita ossea trabecolare accelera nella mezza età a causa della carenza di estrogeni in menopausa, che è accompagnata dall'aumento del rimodellamento superficiale.

- Negli uomini questo non avviene, ma la perdita ossea si verifica a causa della ridotta formazione ossea e dell'assottigliamento delle trabecole. Il mantenimento relativamente maggiore della connettività comporta la persistenza delle superfici trabecolari disponibili per il rimodellamento, così che la perdita ossea trabecolare probabilmente continua più a lungo negli uomini rispetto alle donne.

La formazione ossea periostale, che si verifica durante l'invecchiamento, compensa la perdita ossea dalle superfici endostali sia negli uomini che nelle donne. Tuttavia, l'apposizione periostale è maggiore negli uomini rispetto alle donne, cosicché la perdita di osso (simile tra i sessi) è compensata in misura maggiore negli uomini.(32)

### 2.3 Osteoporosi

L'osteoporosi è definita come un disturbo scheletrico caratterizzato da una ridotta resistenza ossea che predispone ad un aumento significativo del rischio di fratture. Secondo una recente meta-analisi internazionale, la prevalenza globale dell'osteoporosi è del 18,3%.(33) Sebbene più comune nelle donne bianche in postmenopausa, l'osteoporosi si riscontra in tutte le popolazioni e a tutte le età, comportando significative conseguenze fisiche, psicosociali e finanziarie.

La resistenza ossea riflette principalmente l'insieme della *densità ossea* e della *qualità ossea*.

- La densità ossea è espressa in grammi di minerale per area o volume e, in ogni individuo, è determinata dalla massa ossea di picco e dalla quantità di perdita ossea.
- La qualità dell'osso si riferisce all'architettura, al turnover, all'accumulo di danni (ad esempio, microfratture) e alla mineralizzazione.

È un errore comune pensare che l'osteoporosi sia sempre il risultato della perdita ossea. La perdita ossea si verifica comunemente con l'invecchiamento sia negli uomini che nelle donne; tuttavia, un individuo che non raggiunge un picco di massa ossea ottimale durante l'infanzia e l'adolescenza può sviluppare osteoporosi senza la necessità di una perdita ossea accelerata. Pertanto, nello sviluppo dell'osteoporosi, la crescita ossea

subottimale durante l'infanzia e l'adolescenza è importante quanto la successiva perdita ossea.(34)

L'osteoporosi può essere caratterizzata come primaria o secondaria:

- L'osteoporosi primaria può verificarsi in entrambi i sessi a tutte le età, ma spesso segue la menopausa nelle donne e negli uomini si manifesta più tardi.
- Al contrario, l'osteoporosi secondaria è la conseguenza di altri fattori quali l'assunzione di farmaci, condizioni come l'ipogonadismo o malattie, ad esempio la celiachia.(34)

### 2.3.1 Criteri di diagnosi e metodi diagnostici per osteoporosi

Attualmente, la diagnosi radiografica dell'osteoporosi viene determinata tramite la scansione con Assorbimetria a Raggi X a Doppia Energia (DEXA), considerata il gold standard per il calcolo della densità minerale ossea (BMD).(35) Questa valutazione consente la quantificazione del tessuto osseo, che viene utilizzata come criterio diagnostico ed è considerata un valore predittivo per il rischio di frattura.

La classificazione dei valori della BMD secondo l'OMS è la seguente:

- |       |                                |  |
|-------|--------------------------------|--|
| (i)   | <i>normale:</i>                | BMD > -1 SD t-score;                           |
| (ii)  | <i>osteopenia:</i>             | BMD tra -1 SD e -2,5 SD t-score;               |
| (iii) | <i>osteoporosi:</i>            | BMD < -2,5 SD t-score;                         |
| (iv)  | <i>osteoporosi conclamata:</i> | BMD < -2,5 SD t-score + frattura da fragilità. |

Per questa classificazione è stato preso in considerazione il T-score, ovvero il numero di deviazioni standard (SD) al di sopra o al di sotto della media della BMD della popolazione giovane normale dello stesso sesso. Tuttavia, nel caso delle donne in premenopausa, degli uomini sotto i 50 anni e dei bambini, sarà considerato lo Z-score (in relazione ai soggetti normali della stessa età e sesso) e il valore sarà considerato "normale" fino a -2,0 SD.(36)

#### a) pQCT

La Tomografia Computerizzata Quantitativa Periferica (pQCT) esamina una sezione dell'osso e misura la BMD volumetrica in  $\text{mg}/\text{cm}^3$  separatamente per i compartimenti corticale e trabecolare, contrariamente alla DEXA che fornisce informazioni su un'area

proiettata e con la sovrapposizione di osso trabecolare e corticale. Quando si ottengono misurazioni pQCT, poiché l'immagine acquisita è una "sezione tridimensionale", non è necessario alcun aggiustamento per la dimensione. La pQCT misura una vera densità ossea volumetrica ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ ) che non è alterata dalle differenze nelle dimensioni delle ossa.

Oltre alla BMD volumetrica, la pQCT misura il contenuto minerale osseo, l'area ossea e altre misurazioni geometriche derivate (area della sezione trasversale, circonferenze periostale ed endostale, momento d'inerzia della sezione trasversale). L'acquisizione delle immagini richiede solo pochi minuti e, una volta ottenute le immagini nei diversi siti, si può procedere immediatamente all'analisi, la quale è un processo operatore-dipendente.

La pQCT è uno strumento di imaging utile per studiare l'osso, ma è confinata principalmente al dominio della ricerca per la mancanza di standardizzazione della metodologia e di dati di riferimento che ne limitano la diffusione clinica.(37)

### 2.3.2 Fattori di rischio dell'osteoporosi

Esistono diversi fattori di rischio che possono contribuire allo sviluppo dell'osteoporosi, tra cui l'età, il sesso, la genetica, lo stile di vita e le condizioni di salute fisica e psicologica. La prevalenza dell'osteoporosi e l'incidenza delle fratture variano in base al sesso e all'etnia.

- I. Letà rappresenta un fattore di rischio significativo per l'osteoporosi. In generale, si ritiene che la massa ossea aumenti considerevolmente durante i primi 20 anni e raggiunga un plateau nella tarda adolescenza o nella prima età adulta sia nei maschi che nelle femmine.(38) Sia negli

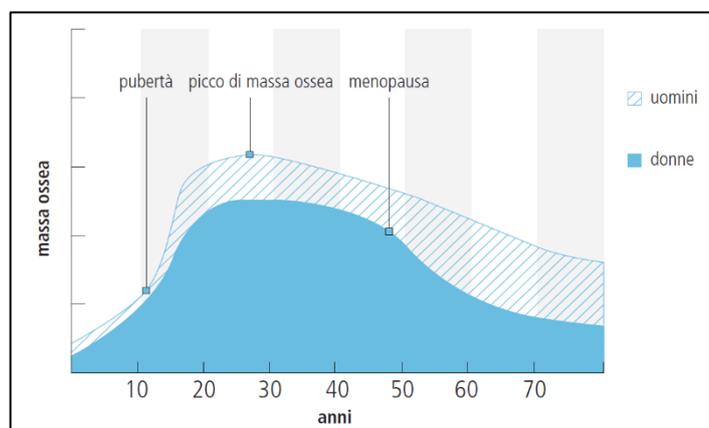


Figura 3 La massa ossea varia con l'età e raggiunge il suo massimo picco nei giovani adulti. Nelle donne il declino è più rapido dopo la menopausa

uomini che nelle donne, a partire dalla mezza età, si verifica un declino della BMD età-correlato.

Le donne sperimentano una perdita ossea più rapida nei primi anni dopo la menopausa, che le mette più a rischio di sviluppare precocemente fratture (**figura 3**). Negli uomini, il fattore di rischio più cruciale è l'ipogonadismo.(34,39)

- II. Uno dei principali determinanti della densità ossea in un individuo è il suo picco di massa ossea (PBM). (39) Per questo motivo, massimizzare la massa ossea nelle prime fasi della vita rappresenta un'opportunità cruciale per ridurre l'impatto della perdita ossea legata all'invecchiamento. (34) Un aumento del 10% del guadagno di massa ossea di picco (PBM) può ritardare l'insorgenza dell'osteoporosi di 13 anni e una diminuzione del 6,4% della massa ossea nel periodo pediatrico è stata associata a un rischio doppio di fratture in età adulta.(40)
- III. Stile di vita: Fattori di rischio legati allo stile di vita quali l'inattività fisica, il fumo ed il consumo eccessivo di alcol giocano un ruolo fondamentale sulla salute ossea.
  - Il fumo di sigaretta sembra avere molteplici effetti, il cui esito finale è una riduzione dell'assorbimento di calcio: l'abitudine al fumo, che di solito inizia nell'adolescenza, può perciò impattare sul raggiungimento della massa ossea.
  - Alcune misure di funzione fisica e attività sono state associate ad una maggiore massa ossea, inclusa la forza della presa e l'esercizio fisico attuale.(34)
- IV. Fattori nutrizionali: una dieta equilibrata, con un apporto calorico adeguato e nutrienti appropriati, è la base per lo sviluppo di tutti i tessuti. La ricerca eccessiva della magrezza può impedire un'adeguata nutrizione e influenzare la salute ossea.(34)
 

L'assunzione di calcio con la dieta è correlata modestamente con la densità minerale ossea. La vitamina D svolge un ruolo fondamentale per la salute delle ossa e la sua carenza è stata associata a un aumento del rischio di osteoporosi.(41)
- V. Esistono diverse condizioni mediche che influiscono sulla salute delle ossa e possono causare osteoporosi secondaria. Tra queste si trovano malattie gastrointestinali (e.g. sindromi malassorbitive e malattie infiammatorie intestinali), disturbi ematologici (e.g. talassemia e anemia perniciososa), sindrome depressiva e stati di ipogonadismo.

Anche il menarca tardivo, la menopausa precoce e i bassi livelli di estrogeni endogeni sono associati a una bassa BMD secondo diversi studi.(34)

- VI. Alcuni farmaci, come i glucocorticoidi e alcuni anticonvulsivanti, possono aumentare il rischio di osteoporosi.
- VII. Composizione corporea: un basso peso corporeo e un basso indice di massa corporea (BMI) sono stati associati a un aumento del rischio di osteoporosi.(42)
- VIII. Fattori genetici: i fattori genetici contribuiscono alla patogenesi e alla progressione dell'osteoporosi attraverso meccanismi complessi e non ancora del tutto chiariti. Studi familiari e gemellari hanno dimostrato che l'osteoporosi ha un'ereditabilità che va dal 50% all'85%.(43) Gli studi di associazione genomica hanno identificato diverse varianti genetiche associate alla BMD localizzate in geni coinvolti nella formazione, nella mineralizzazione e nel riassorbimento dell'osso, oltre che in percorsi legati al metabolismo del calcio e della vitamina D.(44)

In definitiva, i fattori genetici esercitano un'influenza forte e forse predominante sulla massa ossea di picco e sulla salute ossea, ma possono svolgere un ruolo significativo anche altri fattori fisiologici, ambientali e collegati allo stile di vita (**tabella I**).

Predittori di bassa massa ossea	Fattori protettivi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sesso femminile;</li> <li>• età avanzata;</li> <li>• carenza di estrogeni;</li> <li>• etnia caucasica;</li> <li>• basso peso e BMI;</li> <li>• storia familiare di osteoporosi;</li> <li>• fumo;</li> <li>• storia di fratture precedenti.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nutrizione adeguata;</li> <li>• mantenimento di un peso corporeo sano;</li> <li>• esposizione agli ormoni sessuali durante la pubertà;</li> <li>• attività fisica.</li> </ul>

Tabella I: diversi fattori, modificabili e non, contribuiscono alla determinazione della massa ossea (34)

## 2.4 Composizione corporea

### 2.4.1 Metodi di valutazione della composizione corporea

La valutazione della composizione corporea fornisce informazioni sullo stato nutrizionale e sulla capacità funzionale del corpo umano. Gli studi epidemiologici hanno mostrato che valori bassi e alti dell'indice di massa corporea (BMI) aumentano la morbilità e la mortalità. La ricerca ha inoltre indicato che la composizione corporea, più del BMI, è un determinante primario della salute e un migliore predittore del rischio di mortalità rispetto al BMI.(45) Per studiare in maniera ottimale l'equilibrio metabolico tra i compartimenti muscolari e adiposi, è necessario misurare la composizione corporea. Per farlo sono disponibili diversi metodi, ciascuno con i propri vantaggi e svantaggi. (46)

I. *Antropometria*: Le misurazioni antropometriche sono non invasive, relativamente semplici da eseguire, economiche e non richiedono un elevato livello di competenza tecnica; vengono largamente utilizzate nella clinica e in grandi studi epidemiologici.

- L'indice di massa corporea (BMI) è un metodo semplice, economico ed ampiamente utilizzato per stimare il grasso corporeo. Per categorizzare il BMI nella fascia di rischio corrispondente viene comunemente usata la classificazione OMS. Il BMI non è sensibile alla distribuzione effettiva del grasso corporeo e al rischio metabolico.
- Circonferenza vita
- Rapporto vita/fianchi
- Plica cutanea
- Bioimpedenziometria

II. Le tecniche di imaging tomografico consentono di misurare *in vivo* diversi depositi di grasso e l'infiltrazione adiposa degli organi. Questi metodi sono considerati il gold standard per l'analisi della composizione corporea.

- Risonanza magnetica MRI
- TC tomografia computerizzata
- DEXA

Sebbene la DEXA (assorbimetria a raggi X a doppia energia) sia il gold standard per la misurazione della densità minerale ossea, viene anche utilizzata per stimare la massa magra e la massa grassa. Dal momento che l'attenuazione dei raggi X è misurabile e

dipende dalle proprietà del tessuto sottostante, tramite la DEXA è possibile valutare la composizione corporea regionale e totale: la DEXA misura il grasso corporeo, la massa muscolare e il contenuto minerale osseo totale. Tale metodica è rapida, comporta una bassa esposizione alle radiazioni, non necessita di particolare preparazione del soggetto e richiede poche competenze tecniche.(46)

#### 2.4.2 Dimorfismo sessuale e ruolo degli ormoni nel muscolo scheletrico

La composizione corporea differisce tra uomini e donne. Gli uomini hanno una maggiore massa magra, mentre le donne hanno una maggiore massa grassa rispetto agli uomini con lo stesso BMI. Gli uomini tendono ad accumulare il grasso a livello del tronco e dell'addome, mentre le donne di solito accumulano tessuto adiposo intorno ai fianchi e alle cosce.(47)

I muscoli scheletrici differiscono tra uomini e donne sia quantitativamente che qualitativamente.(48) Le differenze di sesso nella massa muscolare diventano evidenti durante la pubertà, con i ragazzi che sviluppano muscoli più grandi rispetto alle ragazze, con una differenza tra i sessi più marcata nella parte superiore del corpo rispetto alla parte inferiore.(47) Le evidenze accumulate suggeriscono che gli ormoni sessuali svolgono un ruolo importante nell'omeostasi muscolare.

Il testosterone svolge una moltitudine di funzioni ergogeniche, anaboliche e anti-cataboliche nel tessuto muscolare e neuronale, portando ad un aumento della forza muscolare, della potenza, dell'endurance e dell'ipertrofia in modo dose-dipendente.(49) Questo ormone induce l'ipertrofia del muscolo scheletrico attraverso molteplici meccanismi: promuove l'anabolismo delle proteine muscolari, stimola la differenziazione delle cellule staminali pluripotenti verso la linea miogenica e inibisce la differenziazione adipogenica. La supplementazione di testosterone aumenta la massa magra e diminuisce la massa grassa totale, sottocutanea e intermuscolare nei giovani uomini. Questi cambiamenti nella composizione corporea sono associati a un aumento della forza muscolare e della potenza delle gambe.(50) Studi su esseri umani e su modelli animali hanno dimostrato l'importanza degli androgeni per il mantenimento e l'aumento della forza e della massa muscolare scheletrica. Negli esseri umani, l'ipogonadismo, l'invecchiamento, l'uso di glucocorticoidi, l'obesità e la terapia di

deprivazione androgenica (ADT) sono regolatori negativi delle azioni degli androgeni.(49)

Diversi studi hanno indicato che i livelli di estrogeni sono positivamente correlati con la massa muscolare. Nelle donne in postmenopausa, il calo degli estrogeni causa disfunzioni endocrine e metaboliche, portando a una predisposizione all'osteoporosi, alla sindrome metabolica e alla diminuzione della massa e della forza muscolare. La diminuzione della massa muscolare scheletrica è spesso associata alla perdita di forza muscolare. Inoltre, i livelli variabili di estrogeni associati alle fasi del ciclo mestruale possono modulare le prestazioni fisiche femminili. Pertanto, si ritiene che gli estrogeni svolgano un ruolo cruciale nell'omeostasi del muscolo scheletrico e nella performance fisica, anche se rimangono da chiarire i meccanismi alla base di questi fenomeni.(48)

#### 2.4.3 Effetti dell'invecchiamento sul muscolo scheletrico e sulla composizione corporea

Studi trasversali e longitudinali hanno mostrato cambiamenti legati all'età nella composizione corporea e nella distribuzione del grasso. L'invecchiamento è associato a cambiamenti graduali nella composizione corporea, e questi cambiamenti possono essere completamente diversi tra uomini e donne, così come tra donne in premenopausa e postmenopausa. La massa magra diminuisce, mentre la massa grassa, in particolare il grasso viscerale, aumenta nella tarda età. I cambiamenti regionali nella composizione corporea sono tipicamente caratterizzati da una diminuzione della massa magra appendicolare e un aumento della massa grassa centrale. Il grasso androide rappresenta il tessuto adiposo viscerale (centrale), mentre il grasso ginoide riflette il tessuto adiposo sottocutaneo (appendicolare). Forbes e colleghi hanno osservato che molti soggetti perdono massa magra durante l'età adulta, ma il tasso di questa perdita è strettamente legato ai cambiamenti di peso corporeo. Oltre ai cambiamenti di peso diversi fattori età-dipendenti possono contribuire ai cambiamenti della composizione corporea, come la diminuzione dell'attività fisica, gli ormoni e l'albumina sierica.(51,52)

La massa muscolare scheletrica cambia qualitativamente e diminuisce con l'età.(48) Negli individui oltre i 50 anni, la massa muscolare viene persa a un tasso dell'1-2% per anno e la forza a un tasso dell'1,5-3% per anno.(53) Le caratteristiche più marcate sono la diminuzione del numero totale di fibre muscolari e l'atrofia specifica delle fibre di tipo II, entrambe le quali contribuiscono alla sarcopenia. Si ritiene che il declino dei livelli

di ormoni sessuali associato all'invecchiamento causi sarcopenia e fragilità.(48) Con l'invecchiamento si osserva una diminuzione più significativa della massa muscolare negli uomini rispetto alle donne.(47)

## 2.5 Salute osteomuscolare nelle persone transgender

### 2.5.1 Densità minerale ossea nell'individuo transgender

Considerato l'importanza degli ormoni sessuali nello sviluppo dell'osso, soprattutto durante la pubertà, alcuni autori si sono interrogati sul metabolismo osseo delle persone TGD prima dell'inizio della terapia ormonale e sugli effetti della GAHT per la salute ossea di questa popolazione.

#### a) Studi pre-GAHT

In letteratura è riportato che prima dell'inizio della terapia ormonale, nei pazienti AFAB la *areal Bone Mineral Density* (aBMD) e la geometria dell'osso sono simili alla popolazione femminile cis di controllo. Al contrario, i pazienti AMAB presentano delle differenze nella struttura osteo-muscolare rispetto ai controlli maschili cisgender.

Nella popolazione transgender sembrano esserci minori *Bone Mineral Content* (BMC) e aBMD ed un più alto tasso di osteoporosi rispetto ai controlli comparati per età. All'esame pQCT, le donne trans presentano un minor spessore osseo a livello corticale ed una minore aBMD rispetto ai controlli. Anche la massa muscolare e la forza risultano minori rispetto alla popolazione maschile di riferimento (54). In un altro studio su 711 donne transgender, al basale il 21,9% di queste aveva uno Z-score < -2,0.(55)

Le ragioni che possono spiegare queste discrepanze sono molteplici: innanzitutto nelle donne trans vi è una riduzione della forza e della massa muscolare, e di conseguenza un minore stimolo meccanico sull'osso. In seconda istanza, nelle donne trans è stata rilevata una minor concentrazione plasmatica di vitamina D rispetto ai controlli.(55) Inoltre, non va sottovalutata l'influenza di alcune abitudini di vita sul metabolismo osseo: nelle donne transgender si è infatti riscontrato un maggiore isolamento sociale ed una minore attività fisica, entrambi elementi che possono essere considerati fattori di rischio per osteopatie. L'insieme di questi elementi può compromettere il raggiungimento del picco di massa ossea durante la fase di sviluppo adolescenziale.(56)

All'interno di queste interazioni complesse può giocare un ruolo anche lo stress psicologico, insito alla DIG stessa, anche se, ad oggi, non sono disponibili studi che abbiano studiato l'associazione tra stress psicologico e salute ossea.

#### b) Studi durante GAHT

- Wiepjes et al. hanno rilevato che prima dell'inizio della terapia ormonale il 21.9% delle donne trans e il 4.3% degli uomini trans reclutati avevano una BMD inferiore alla media per età ( $Z$  score  $< -2.0$ ). Nel corso di 10 anni di GAHT non sono stati riscontrati incrementi significativi della BMD a livello della colonna lombare; tuttavia, lo  $Z$ -score aumentava, rispetto al sesso di nascita, nelle donne trans e negli uomini trans rispettivamente dello 0.22% e dello 0.34%. Gli autori concludevano escludendo quindi un impatto significativo della GAHT sulla BMD. (55)
- Una metanalisi eseguita su 13 studi effettuati tra il 1980 e il 2015, ha evidenziato un significativo aumento della BMD della colonna lombare in seguito all'assunzione di GAHT femminilizzante nelle donne trans. Non si è registrato lo stesso effetto negli uomini trans. (57)
- Altri studi condotti su uomini transgender hanno riportato che, dopo un anno di trattamento androgenico con testosterone, si assisteva ad un lieve aumento della vBMD trabecolare a livello radiale e della aBMD a livello femorale. Questo può essere spiegato non tanto con l'effetto diretto dell'ormone sull'osso, quanto attraverso meccanismi indiretti: il testosterone infatti porta ad un aumento della massa muscolare, una diminuzione della massa grassa e dunque porta un maggior carico e stimolo a livello osseo, comportandone il rimodellamento.(58) Inoltre, il testosterone esogeno viene convertito in estrogeno a livello periferico con un effetto positivo sull'osso.(59)

I risultati disponibili in letteratura sugli effetti a breve e lungo termine della terapia ormonale sostitutiva sull'osso sono discordanti. Questa variabilità potrebbe essere causata da problemi di campionamento; inoltre, gli individui transgender possono sottoporsi ad interventi medici e chirurgici che potrebbero influenzare la salute ossea.

### 2.5.2 Composizione corporea nel soggetto transgender

Gli studi relativi alla composizione corporea dei soggetti transgender prima di iniziare il trattamento ormonale sostitutivo evidenziano nelle donne transgender AMAB una riduzione della forza e della massa muscolare rispetto ai controlli cisgender (54). In seguito, durante la GAHT, la composizione corporea si avvicina a quella delle femmine cis, con un aumento della massa grassa e del BMI e diminuzione della massa magra. (60)

Per gli uomini transgender, la terapia con testosterone è associata ad un aumento della massa magra. Diversi studi hanno anche dimostrato associazioni tra il trattamento con testosterone e la diminuzione della massa grassa, in particolare del grasso sottocutaneo. Durante il TOS si ha inoltre la modifica della distribuzione dell'adipe, in verso androide per gli uomini trans e in verso ginoide per le donne transgender.(60)

### 2.5.3 Risultati dello studio COMET

Il recente studio COMET (61) ha rilevato che gli adulti transgender AMAB avevano una densità ossea, massa magra e forza inferiori rispetto alla controparte cisgender prima della GAHT. Dall'altro lato, gli individui AFAB avevano una densità ossea simile, ma una maggiore massa grassa rispetto alle donne cisgender. Sia gli individui AFAB che AMAB mostravano livelli significativamente più bassi di vitamina D.

- Gli adulti transgender hanno una massa ossea ridotta prima dell'inizio della terapia ormonale affermativa di genere rispetto ai controlli cisgender, in linea con i dati presenti in letteratura. (54,55,61–64). Negli individui AFAB, la mineralizzazione ossea e la geometria sono state descritte come simili (65) o addirittura leggermente migliori (63) rispetto ai controlli cisgender. Ceolin et al. Hanno riscontrato una BMD significativamente più bassa nel sito dell'anca negli adulti transgender AFAB, che, tuttavia, non era accompagnata da una riduzione dei valori dello Z-score; nessuna differenza è stata riscontrata nel sito lombare(61).
- Nonostante un BMI e una massa corporea totale simili, è stato osservato che le persone AFAB avevano una maggiore massa grassa e le persone AMAB avevano una minore massa magra rispetto ai controlli cisgender, con potenziali

implicazioni per la salute ossea. Nelle donne transgender, la riduzione della massa muscolare era associata a una minore forza di presa della mano. (61).

È possibile che una riduzione della massa magra negli adulti transgender AMAB sia in parte responsabile della minore BMD e dei valori di Z-score osservati in tutti i siti. Questo potrebbe avere importanti implicazioni soprattutto dopo l'inizio della terapia ormonale, poiché l'estrogeno mantiene la densità ossea, anche se riduce la massa magra a favore del grasso corporeo (66). È possibile che gli individui AMAB transgender raggiungano una massa ossea di picco inadeguata durante l'adolescenza, parzialmente a causa delle differenze nella composizione corporea e nei fattori legati allo stile di vita osservati nella nostra ricerca.

- Sia le persone transgender AFAB che AMAB presentavano livelli ridotti di vitamina D rispetto ai controlli. In particolare, una grande percentuale di persone transgender (82%) aveva meno di 75 nmol/L di vitamina D. Secondo le linee guida della Endocrine Society, valori di 25-OHD tra 51 e 75 nmol/L identificano una insufficienza di vitamina D e valori inferiori a 50 nmol/L una carenza (41). Tuttavia, è stata riscontrata alcuna associazione tra i valori di vitamina D e la BMD, in contrasto con i dati precedentemente riportati (67–69)

Fattori legati allo stile di vita, come l'inattività fisica e il consumo di tabacco, possono influenzare negativamente la composizione corporea e lo sviluppo osseo, come anche avere un impatto sul metabolismo della vitamina D. Infatti, l'attività fisica promuove l'assorbimento di alcuni micronutrienti, inclusa la vitamina D. Anche l'esposizione al sole durante le attività all'aperto è essenziale per la biosintesi della vitamina D. È interessante notare che studi precedenti hanno evidenziato che le persone transgender tendono a partecipare meno agli sport e alle attività fisiche (70).

In definitiva, interventi precoci, come l'esercizio fisico che aumenta la massa magra e il carico meccanico sulle ossa durante l'adolescenza, un'adeguata assunzione di calcio nella dieta, l'integrazione di vitamina D e la cessazione del fumo potrebbero essere benefici per migliorare la salute generale e delle ossa nelle persone transgender. (61)

#### 2.5.4 Diagnosi di osteoporosi nel soggetto transgender

Alla luce dei risultati precedentemente illustrati, sia l'International Society for Clinical Densitometry che l'Endocrine Society suggeriscono di prendere in considerazione lo screening della BMD al basale prima dell'inizio della terapia ormonale per le persone transgender. In particolare, le linee guida ISCD affermano che il test della BMD è indicato per gli individui transgender in caso di fattori di rischio quali:

1. Pregressa gonadectomia o terapia con effetti soppressivi sui livelli di steroidi gonadici endogeni prima di iniziare la GAHT
2. Ipogonadismo
3. Tutte le indicazioni note per il test della BMD (71).

La modalità di screening raccomandata per l'osteoporosi è la densitometria ossea (DEXA) della colonna lombare, dell'anca totale e del collo del femore (72). Rimane oggetto di dibattito quale sesso di controllo debba essere utilizzato per la valutazione della salute scheletrica e del rischio di fratture negli individui transgender.

Le variazioni dei livelli di steroidi sessuali nel corso della vita possono portare a cambiamenti nello scheletro indipendenti dal picco di massa ossea raggiunto durante l'adolescenza. Pertanto, può essere ragionevole che gli individui transgender che assumono la terapia ormonale debbano confrontare la loro densità ossea rispetto agli individui di controllo cisgender sani conformi alla identità di genere da loro percepita (57,71). La valutazione è più complessa per le persone che hanno appena iniziato la terapia ormonale di affermazione del genere, poiché il loro fenotipo scheletrico richiederà diversi anni per cambiare verso quello della loro identità di genere (71).

Il test di follow-up della densità minerale ossea (BMD) negli individui TGNC dovrebbe essere eseguito quando i risultati possono influenzare la gestione del paziente. Esempi includono:

- a. Bassa BMD come definita dalle attuali linee guida ISCD.
- b. Individui che seguono un trattamento per sopprimere la pubertà, come gli analoghi del GnRH.
- c. Non aderenza o dosi inadeguate di terapia ormonale affermativa di genere.
- d. Previsione di interrompere la GAHT.
- e. Presenza di altri rischi per la perdita ossea o fratture da fragilità.

Gli intervalli di test BMD dovrebbero essere individualizzati in base allo stato clinico di ciascun paziente, tipicamente ogni 1-2 anni fino a quando la BMD è stabile o migliorata, con intervalli più lunghi successivamente.(71)

## 2.6 Gender Minority Stress

In tutto il mondo, le persone TGD affrontano diffusamente transfobia, stigma sociale, ignoranza e rifiuto delle cure quando cercano servizi sanitari. Forme intersezionali di discriminazione, emarginazione sociale e crimini d'odio contro le persone TGD portano al *minority stress*. (3)

Il *Gender Minority Stress* è una forma unica di stress che viene sperimentato dalle persone TGD, siano esse transgender, non binarie o *gender non-conforming*, derivante dallo stigma, dalle discriminazioni e dai pregiudizi che esse subiscono nella quotidianità a causa della propria identità di genere. Il *Gender Minority Stress* è associato a disparità nella salute mentale, esemplificate da tassi aumentati di depressione, suicidio e autolesionismo rispetto alla popolazione cisgender. (3)

Gli individui appartenenti a minoranze sessuali e di genere sperimentano un grado sproporzionato di condizioni di salute mentale nell'adolescenza e nell'età adulta rispetto agli individui eterosessuali e cisgender. Il modello del *minority stress* è stato originariamente utilizzato per spiegare le disparità di salute mentale e fisica negli adulti delle minoranze sessuali, in particolare nelle persone lesbiche, gay e bisessuali. Negli ultimi anni si è considerato il ruolo dello stigma sociale sugli esiti legati alla salute tra gli individui TGD, le cui identità e espressioni di genere potrebbero non conformarsi alle norme culturalmente definite associate al loro sesso assegnato alla nascita. (73,74) La letteratura, secondo una recente review (75), suggerisce che i fattori di *minority stress* contribuiscono ai problemi di salute mentale tra gli individui TGD.(73)

Il concetto di cisnormatività, un'ideologia che posiziona le identità cisgender come la norma, è utilizzato nel quadro del *Gender Minority Stress* per descrivere la natura emarginante degli ambienti sociali per le persone transgender e *gender diverse*.(76) La cisnormatività si riferisce all'assunto che sia "normale" che l'identità di genere di una persona rispecchi in modo prevedibile il suo sesso assegnato alla nascita, e che sia il sesso che il genere siano solo binari, ovvero donna e uomo, delegittimando le esperienze

delle persone TGD. La cisnormatività, come ideologia e norma sociale, spiega perché l'identità TGD sia trattata come deviante dalle società contemporanee.(76)

Il *Gender Minority Stress* può avere significativi effetti negativi sulla salute fisica e mentale delle persone TGD, nonché sul loro benessere sociale ed economico. È possibile che il *Gender Minority Stress* subito dalle persone transgender sia correlato ad una serie di comportamenti e fattori di rischio che potrebbero avere un impatto non trascurabile sulla salute dell'osso: le persone transgender tendono a praticare meno attività fisica, assumere una maggior dose di tabacco e alcolici e avere una dieta meno equilibrata, con ridotto apporto di calcio.(61,77).

### **3. OBIETTIVI DELLO STUDIO**

In ragione della fondamentale importanza degli ormoni sessuali per il metabolismo osseo e la composizione corporea, l'obiettivo di questo studio è di valutare la composizione corporea, il metabolismo osseo, il profilo biochimico e ormonale, gli stili di vita e il profilo psicologico in soggetti transgender sottoposti a terapia affermativa di genere da almeno 1 anno, e confrontare quanto rilevato con i corrispondenti dati pre-terapia e con un gruppo di controllo di individui cisgender.

## 4. MATERIALI E METODI

### 4.1 Popolazione di Studio

Lo studio "Composizione Corporea e Metabolismo Osseo negli Adulti Transgender" (COMET) è un'indagine osservazionale condotta presso l'Ospedale di Padova. Lo studio coinvolge sia partecipanti transgender che cisgender. Gli individui transgender sono stati valutati presso l'Unità di Andrologia e Medicina della Riproduzione dello stesso ospedale, mentre i volontari cisgender sono stati reclutati presso l'Ospedale Universitario di Padova. I criteri di inclusione sono: sperimentare una condizione di incongruenza di genere, non aver iniziato la terapia ormonale (GAHT) e/o subito interventi di affermazione di genere (GAS), età compresa tra 20 e 50 anni, e indice di massa corporea (BMI) tra 19 e 35 kg/m<sup>2</sup>. I criteri di esclusione includono l'uso cronico di farmaci che influenzano il metabolismo osseo (come glucocorticoidi, tiroxina, immunosoppressori, FANS, IPP, diuretici, vitamina D e calcio), una storia di iperparatiroidismo e l'uso di contraccettivi orali. Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale (Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della Provincia di Padova, numero 0025087) e rispetta le linee guida della Dichiarazione di Helsinki. Ogni individuo ha fornito consenso scritto per partecipare alla ricerca.

### 4.2 Raccolta dati

Ogni partecipante è stato sottoposto ad una raccolta dati completa, che include:

- *Caratteristiche del paziente:* Dall'analisi delle cartelle cliniche sono state ricavate informazioni dettagliate relative alla fisiologia e alla storia clinica e farmacologica di ciascun paziente. In particolare, sono state indagate abitudini alimentari, abitudine tabagica, consumo di alcolici, attività fisica, presenza di patologie reumatologiche, gastroenterologiche, renali, endocrinologiche, neoplastiche, pregresse fratture, familiarità per osteoporosi e uso abituale di farmaci che possano influenzare il metabolismo osseo (es. corticosteroidi, tiroxina, diuretici, vitamina D ecc.).
- *Antropometria:* Il peso corporeo e l'altezza sono stati misurati con i partecipanti che indossavano abiti leggeri e senza scarpe. L'indice di massa corporea (BMI) è stato calcolato come peso corporeo in chilogrammi diviso per l'altezza in metri quadrati.

- *Dati di laboratorio:* Campioni di sangue a digiuno sono stati raccolti la mattina presto per consentire l'analisi di vari parametri, come estradiolo, testosterone totale, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH), calcio sierico, fosfato, ormone paratiroideo (PTH) e 25-idrossivitamina D (25-OH-D). L'indice di sensibilità agli androgeni (ASI) è stato determinato calcolando il prodotto dei livelli di testosterone e LH. Tutte le analisi di laboratorio sono state condotte seguendo procedure standard presso l'Unità di Medicina di Laboratorio dell'Ospedale Universitario di Padova.
- *Valutazione della densità ossea e della composizione corporea:* La densità minerale ossea (BMD) è stata valutata utilizzando la Densitometria Ossea a Raggi X a Doppia Energia (DXA) con tecnologia fan-beam (Hologic QDR 4500 W, Inc.) al femore prossimale (collo femorale e/o anca totale) e alla colonna lombare in ciascun paziente. Poiché l'età dei nostri pazienti è inferiore ai 50 anni, per tutte le analisi sono stati utilizzati gli Z-score in conformità con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [17]. Le persone sono state considerate con bassa BMD se il punteggio Z all'anca totale, al collo femorale e/o alla colonna lombare era  $\leq -2$  [18]. È stata effettuata un'analisi DXA del corpo intero per misurare la massa magra (*fat-free mass* - FFM), la massa grassa (FM) e la massa muscolare scheletrica appendicolare (ASMM). Gli Indici di Massa Grassa (FM-Index o FMI) e di Massa Muscolare Scheletrica Appendicolare (ASMM-Index o ASMMI) sono stati calcolati dividendo la FM e la ASMM per l'altezza in metri quadrati.

Inoltre, è stata utilizzata la Tomografia Computerizzata Quantitativa Periferica (pQCT) per migliorare la valutazione della composizione ossea. Ciò ha comportato la scansione della tibia destra utilizzando lo scanner Norland/Stratec XCT-3000 (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Germania). È stato seguito un protocollo standardizzato per il posizionamento e la scansione dei partecipanti, iniziando con una scout-view per stabilire una linea di riferimento anatomica. La lunghezza della tibia, misurata dal malleolo mediale al condilo mediale, ha fornito un riferimento anatomico cruciale. Le scansioni sono state eseguite in quattro posizioni chiave lungo la lunghezza della tibia: 4%, 14%, 38% e 66%.

Dalle immagini pQCT, sono stati derivati vari parametri di geometria ossea:

- Densità Minerale Ossea Volumetrica Trabecolare (BMDt): Questo parametro rappresenta la densità media dell'area ossea trabecolare osservata al sito del 4% sulla tibia.
  - Densità Minerale Ossea Volumetrica Corticale (BMDc): Significa la densità media dell'osso corticale misurata al sito del 38% sulla tibia.
  - Area della Sezione Trasversale Ossea Totale (CSA): Denota l'area racchiusa all'interno della circonferenza comprendente tutti i tessuti ossei corticali con una densità superiore a 180 mg/cm<sup>3</sup>, valutata al sito del 4%.
  - Area della Sezione Trasversale dell'Osso Corticale (CSAc): Questa misura rappresenta l'area della sezione trasversale dei voxel con una densità superiore a 710 mg/cm<sup>3</sup>, valutata al sito del 38% sulla tibia.
- Questionari sul benessere psicologico: PHQ e PSS
    - Patient Health Questionnaire 9: il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) è lo strumento di screening per la depressione più comunemente utilizzato nelle cure primarie e nei contesti generali. È composto da 9 item, ciascuno dei quali può essere valutato con un punteggio che va da 0 (per niente) a 3 (quasi ogni giorno). Come misura di gravità, il punteggio del PHQ-9 può dunque variare da 0 a 27, con un valore di soglia  $\geq 10$  utilizzato come standard per identificare la depressione maggiore. Il Patient Health Questionnaire (PHQ) è un questionario di tre pagine che può essere completamente auto-somministrato dal paziente. Il clinico esamina il questionario completato, verifica le risposte positive e applica algoritmi diagnostici abbreviati riportati in fondo a ciascuna pagina. (78–80)

La depressione maggiore viene diagnosticata se 5 o più dei 9 criteri sintomatici depressivi sono stati presenti almeno "più della metà dei giorni" nelle ultime 2 settimane, e uno dei sintomi è umore depresso o anedonia. La depressione "altro" viene diagnosticata se 2, 3 o 4 sintomi depressivi sono stati presenti almeno "più della metà dei giorni" nelle ultime 2 settimane, e uno dei sintomi è umore depresso o anedonia. Prima di effettuare una diagnosi definitiva, ci si

aspetta che il clinico escluda cause fisiche della depressione, lutto normale e storia di episodi maniacali.(78)

- Perceived Stress Scale: la Perceived Stress Scale (PSS), sviluppata da Cohen, Kamarck e Mermelstein (1983) è uno degli strumenti più popolari per misurare lo stress psicologico. La scala include domande destinate a valutare il livello attuale di stress sperimentato dal soggetto. Si tratta di un questionario auto-somministrato progettato per misurare "il grado in cui gli individui valutano le situazioni della loro vita come stressanti" (81). Gli item della PSS valutano il grado in cui gli individui credono che la loro vita sia stata imprevedibile, incontrollabile e sovraccarica durante il mese precedente.(82,83) La validità temporale dello stress valutato dalla PSS è breve e corrisponde a 8 settimane.(81)

### 4.3 Analisi statistica

Le variabili categoriali sono espresse come conteggi e percentuali e le variabili quantitative continue come media  $\pm$  deviazione standard o mediana (range interquartile). La distribuzione normale delle variabili continue è stata verificata con il test di Shapiro-Wilk. Per confrontare le variabili tra individui cisgender e transgender o pre e post GATH, sono stati applicati i test di Mann-Whitney e Kruskal-Wallis per le variabili quantitative e con il test del chi-quadro per le variabili categoriche. Le correlazioni sono state effettuate utilizzando il coefficiente di correlazione di Pearson ( $r$ ) o il coefficiente di correlazione di rango di Spearman ( $r_s$ ) quando le variabili non erano normalmente distribuite. In tutte le analisi, la significatività è stata assunta con  $p \leq 0,05$ . L'analisi è stata eseguita con il software statistico IBM SPSS versione 29 (IBM Corp., Armonk, NY) e R versione 4.1.1 (2021-08-10) (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## 5. RISULTATI

Sono stati valutati in totale 243 individui comprendenti 136 partecipanti transgender (84 AFAB e 51 AMAB) e 107 controlli (56 AFAB e 51 AMAB). L'età media dei soggetti è 24.46 anni (DS 6.48) per gli individui transgender e 25.75 anni (DS 3.96) per gli individui cisgender ( $p=0.08$ ). 54 partecipanti transgender hanno completato il follow-up almeno 1 anno dopo l'inizio della GAHT. La **Tabella II** presenta le caratteristiche generali del campione prima e dopo 1 anno di GAHT, confrontate con la popolazione cisgender. Non sono state rilevate variazioni significative del BMI durante il primo anno di terapia, nonostante si sia verificato un incremento considerevole del peso nei partecipanti transgender [74.99 (14.57) vs. 66.63 (14.54) vs. 67.84 (12.30),  $p<0.001$ ]. Gli score PSS e PHQ, che erano significativamente diversi al baseline tra la popolazione transgender e cisgender, non hanno mostrato cambiamenti significativi durante il primo anno di GAHT. Infine, non sono state osservate significative variazioni del profilo ormonale, né rispetto al baseline, né in confronto alla popolazione cisgender.

Variabile	Transgender		Cisgender (n=107)	p-value
	Baseline (n=136)	1 anno GAHT (n=54)		
Peso	66.63 (14.54)	74.99 (14.57)	67.84 (12.30)***	0.004
BMI	25.55 (4.36)	24.16 (5.06)	22.54 (2.67)	0.11
Fumatori attivi	38 (33.9%)	11 (20.37%)	13 (22.8%)	0.15
Quality of life				
PSS	18.17 (5.98)	18.66 (7.28)	14.67 (6.02)***	0.35
PHQ	9.06 (6.05)	10.09 (5.97)	5.02 (3.51)***	0.65

Tabella II. Caratteristiche del campione.

Note: I numeri sono espressi come media (deviazione standard), numero (percentuale) o mediana (scarto interquartile), secondo il caso.

Abbreviazioni: BMI: Body Mass Index; PSS: Perceived Stress Scale; PHQ: Patient Health Questionnaire. I p-values fanno riferimento al confronto tra prima e dopo la GAHT. Gli asterischi sono riferiti al confronto tra individui transgender (dopo 1 anno di GAHT) e individui cisgender: \*\*\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ ; \*\*\* $p<0.001$ .

La **Tabella III** presenta le differenze principali nel metabolismo fosfo-calcico tra gli individui transgender durante la GAHT. Nei soggetti t-AFAB, i valori di z-score e di BMD peggiorano significativamente rispetto al baseline, ma non sono state osservate differenze rispetto ai pari cisgender AMAB. Al contrario, gli individui t-AMAB mostrano un significativo incremento nei valori di z-score, tuttavia la BMD continua ad essere significativamente più bassa rispetto ai controlli cisgender. In termini di rilevazioni biochimiche, entrambe le coorti transgender mostrano aumentati livelli di vitamina D durante il primo anno di GAHT, raggiungendo livelli simili alla controparte cisgender [t-AFAB: 65.90 (44.25-118.00) vs. 45.00 (35.00-67.37) vs. 56.95 (40.00-82.60); t-AMAB: 66.80 (52.47-115.90) vs. 40.75 (27.50-69.25) vs. 53.50 (36.00-75.00)].

I cambiamenti nei parametri di composizione corporea sono riportati nella **Tabella IV**. Gli individui t-AFAB sperimentano un aumento sia della massa magra (FFM) che della forza muscolare dopo 1 anno di GAHT [18.42 (2.90) pre-GAHT vs. 16.85 (2.00) post-GAHT per la FFM, and 34.91 (6.35) pre-GAHT vs. 32.24 (5.35) post-GAHT per la forza muscolare]. Tuttavia, i loro valori di massa magra appendicolare e di forza muscolare rimangono significativamente più bassi in rapporto al gruppo di controllo AMAB cisgender. In particolare, gli individui transgender esibiscono una più alta componente adiposa rispetto ai pari cisgender (espressa sia come percentuale di adipe totale che come area di adipe alla valutazione pQCT). Dall'altro lato, gli individui t-AMAB mostrano un aumento degli indici di massa grassa (soprattutto percentuale di adipe totale e FMI) contemporaneamente ad una diminuzione di FFM e ASMMI. Gli indici di massa magra FFM e ASMMI non mostravano differenze rispetto agli individui cisgender AFAB, mentre la forza muscolare risultava significativamente più alta negli individui t-AMAB [34.91 (9.56) nelle persone transgender vs. 29.72 (7.58) nelle persone cisgender] (**figura 4**).

L'esame delle correlazioni tra i cambiamenti corporei osservati e gli score PHQ e PSS ha rivelato che la massa grassa, in particolar modo se misurata come FMI o percentuale di grasso totale, è correlata con gli score PSS nella popolazione transgender, specialmente tra gli individui t-AFAB (**figura 5**). Più alti livelli di stress percepito sono associati con un maggiore accumulo di grasso. Non sono state trovate correlazioni simili al baseline o nella popolazione cisgender di confronto. Inoltre, gli score PHQ non sono associati a nessun cambiamento durante il primo anno di GAHT.

Variabile	t-AFAB			t-AMAB		
	Baseline	1 anno GAHT	AMAB Cisgender	Baseline	1 anno GAHT	AFAB Cisgender
z-score femore totale	-0.17 (1.04)	-0.67 (0.83)***	-0.30 (0.89)	-0.62 (0.71)	0.04 (1.16)***	-0.08 (0.80)
z-score collo del femore	-0.41 (1.05)	-0.91 (0.94)***	-0.52 (0.99)	-0.72 (0.81)	-0.12 (1.24)***	-0.17 (0.87)
z-score colonna lombare	-0.21 (1.16)	-0.69 (1.07)***	-0.59 (1.12)	-1.04 (1.25)	-0.21 (1.30)***	-0.17 (0.89)
BMD femore totale	0.92 (0.13)	0.92 (0.13)	1.04 (0.19)	0.92 (1.13)	0.94 (0.15)	1.04 (0.16)§§§
BMD collo del femore	0.81 (0.12)	0.79 (0.14)	1.01 (0.24)	0.93 (0.15)	0.82 (0.15)	0.97 (0.22)§§§
BMD colonna lombare	1.02 (0.13)	1.01 (0.12)	1.08 (0.14)	0.97 (0.15)	1.02 (0.15)***	1.09 (0.16) §
CSA	1001.20 (167.27)	1074.28 (230.92)	1681.87 (2331.85)	1236.68 (225.83)	1306.69 (404.95)	1121.19 (207.80)
CSAc	281.38 (66.15)	347.15 (82.65)***	356.55 (51.86)	299.42 (55.83)	371.34 (112.11)	360.94 (64.27)
BMDtrb	257.42 (80.77)	295.93 (98.57)	256.56 (55.20)§	247.45 (22.80)	279.59 (72.18)	298.80 (87.70)
BMDcrt	1165.67 (24.08)	1162.25 (26.83)	1154.79 (25.44)	1155.65 (22.99)	1176.39 (114.22)	1161.61 (33.39)
Calcio	2.54 (0.13)	2.45 (0.17)	2.40 (0.04)	2.42 (0.08)	2.39 (0.05)	2.41 (0.06)
Fosforo	0.99 (0.43)	0.90 (0.35)	1.01 (0.15)	0.99 (0.18)	1.17 (0.17)	2.40 (0.05)
PTH	32.20 (24.65-37.35)	36.20 (27.10-78.40)	28.40 (25.60-37.05)	24.95 (18.87-36.47)	52.00 (11.45-68.30)	24.10 (16.20-35.40)
Vitamina D	45.00 (35.00-67.37)	65.90 (44.25-118.00)*	56.95 (40.00-82.60)	40.75 (27.50-69.25)	66.80 (52.47-115.90)*	53.50 (36.00-75.00)

Tabella III. Evoluzione delle variabili correlate al metabolismo osseo dopo 1 anno di GAHT, confrontate con la popolazione cisgender di riferimento.

Note: I numeri sono espressi come media (deviazione standard), numero (percentuale) o mediana (scarto interquartile), secondo il caso

Abbreviazioni: BMD: Bone Mineral Density; CSA: Cross-Sectional Area; CSAc: Cortical Cross-Sectional Area; BMDtrb: Total Body Bone Mineral Density; BMDcrt: Femoral Neck Bone Mineral Density; PTH: paratormone. Gli asterischi fanno riferimento al confronto tra gli individui transgender prima e dopo 1 anno di GAHT: \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001. § si riferisce al confronto tra gli individui transgender dopo 1 anno di GAHT e la popolazione cisgender: §p<0.05; §§p<0.01; §§§p<0.001.

Variabile	t-AFAB			t-AMAB		
	Baseline	1 anno GAHT	AMAB Cisgender	Baseline	1 anno GAHT	AFAB Cisgender
%adipe	29.57 (8.44)	27.66 (7.23)	18.01 (5.50) <sup>§§§</sup>	19.56 (6.74)	24.30 (7.95) <sup>***</sup>	24.66 (5.54)
FMI	7.57 (3.51)	7.48 (3.47)	4.41 (1.61) <sup>§§§</sup>	4.78 (2.30)	6.02 (2.60) <sup>***</sup>	6.02 (3.07)
FFM	16.85 (2.00)	18.42 (2.90) <sup>***</sup>	19.35 (1.81)	18.61 (2.25)	17.83 (2.12) <sup>*</sup>	16.89 (1.65)
ASMMI	7.17 (0.75)	7.39 (1.32)	8.48 (1.07) <sup>§§§</sup>	8.07 (1.07)	7.37 (1.12) <sup>*</sup>	6.88 (1.05)
HGM	32.24 (5.35)	34.91 (6.35) <sup>***</sup>	45.55 (34.91) <sup>§§§</sup>	32.21 (12.53)	34.91 (9.56)	29.72 (7.58) <sup>§</sup>
pQCT						
Area muscolare	6120.54 (1025.36)	5798.66 (1304.41)	7124.55 (1120.47) <sup>§§§</sup>	7116.63 (1000.39)	6562.36 (945.93) <sup>*</sup>	5608.70 (1877.44)
Densità muscolare	76.93 (2.13)	75.93 (4.10)	74.18 (2.21) <sup>§§§</sup>	76.38 (2.29)	73.56 (4.71)	74.79 (6.96)
Area adipe	3203.23 (1129.65)	2745.89 (1018.18) <sup>*</sup>	2028.82 (732.95) <sup>§§§</sup>	1713.96 (732.36)	2488.66 (582.79) <sup>**</sup>	2574.23 (954.82)

Tabella IV. Evoluzione delle variabili relative alla composizione corporea dopo un anno di GAHT, confrontate con la popolazione cisgender di riferimento.

Abbreviazioni: FMI: Fat Mass Index; FFM: Fat Free Mass; ASMMI: Appendicular Skeletal Muscle Mass Index; HGM: Handgrip max strength test; pQCT: Tomografia Computerizzata Quantitativa Periferica. Gli asterischi fanno riferimento al confronto tra gli individui transgender prima e dopo 1 anno di GAHT: \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ . § fa riferimento al confronto tra gli individui transgender dopo 1 anno di GAHT e la popolazione cisgender: § $p < 0.05$ ; §§ $p < 0.01$ ; §§§ $p < 0.001$ .

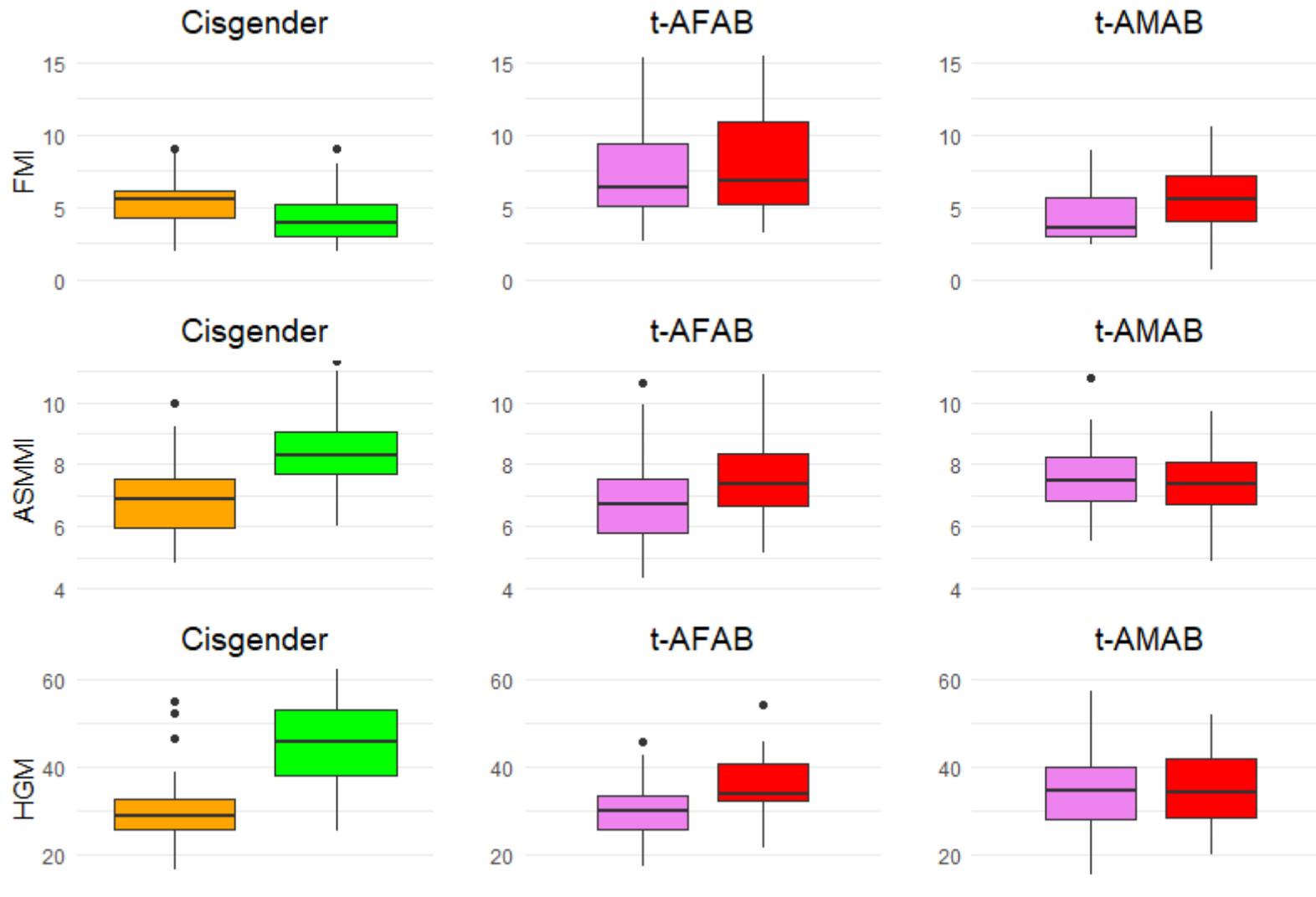


Figura 4: Cambiamenti di FMI, ASMMI e forza muscolare nel tempo. Confronto tra i valori al baseline (in viola) e al primo follow-up (in rosso) comparati alla popolazione cisgender di riferimento (c-AFAB in arancione e c-AMAB in verde).

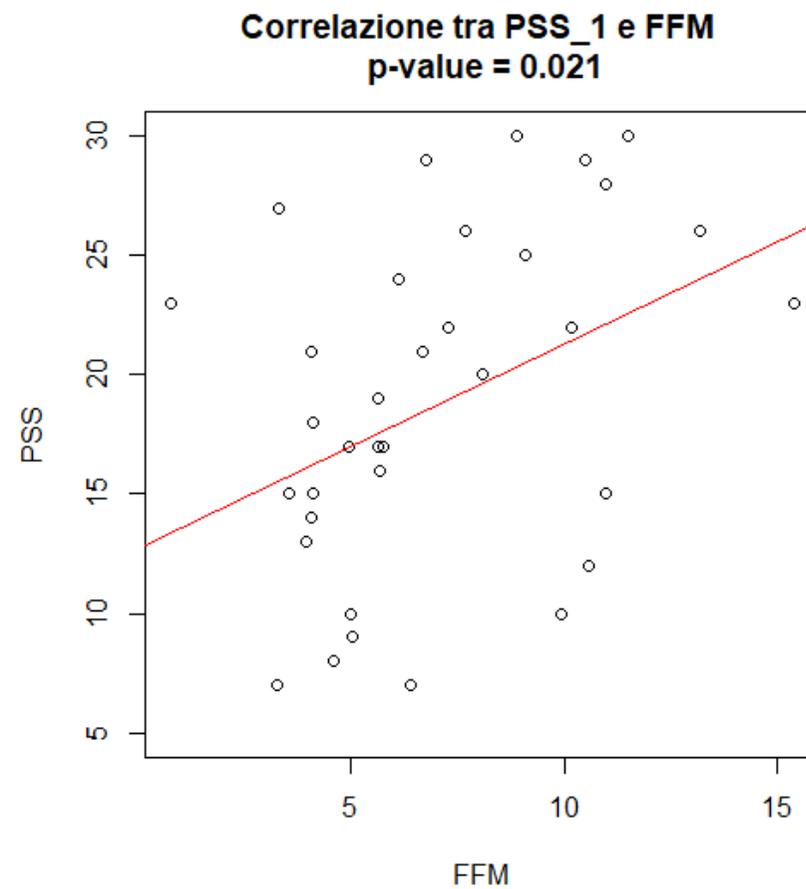
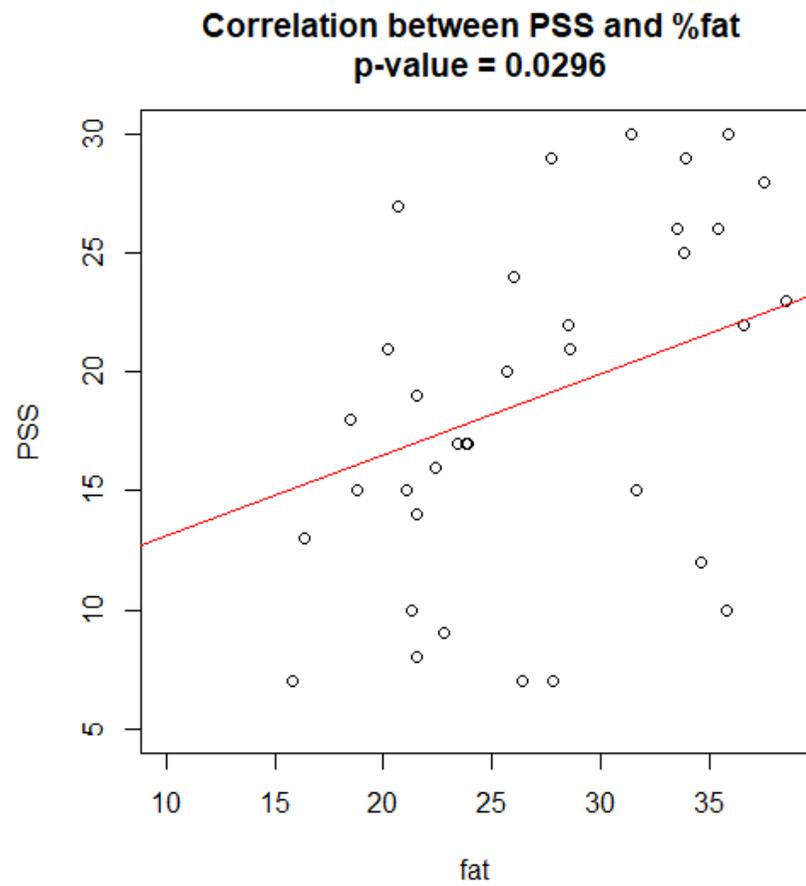


Figura 5: Correlazione tra PSS, grasso percentuale e FMI nella popolazione transgender.

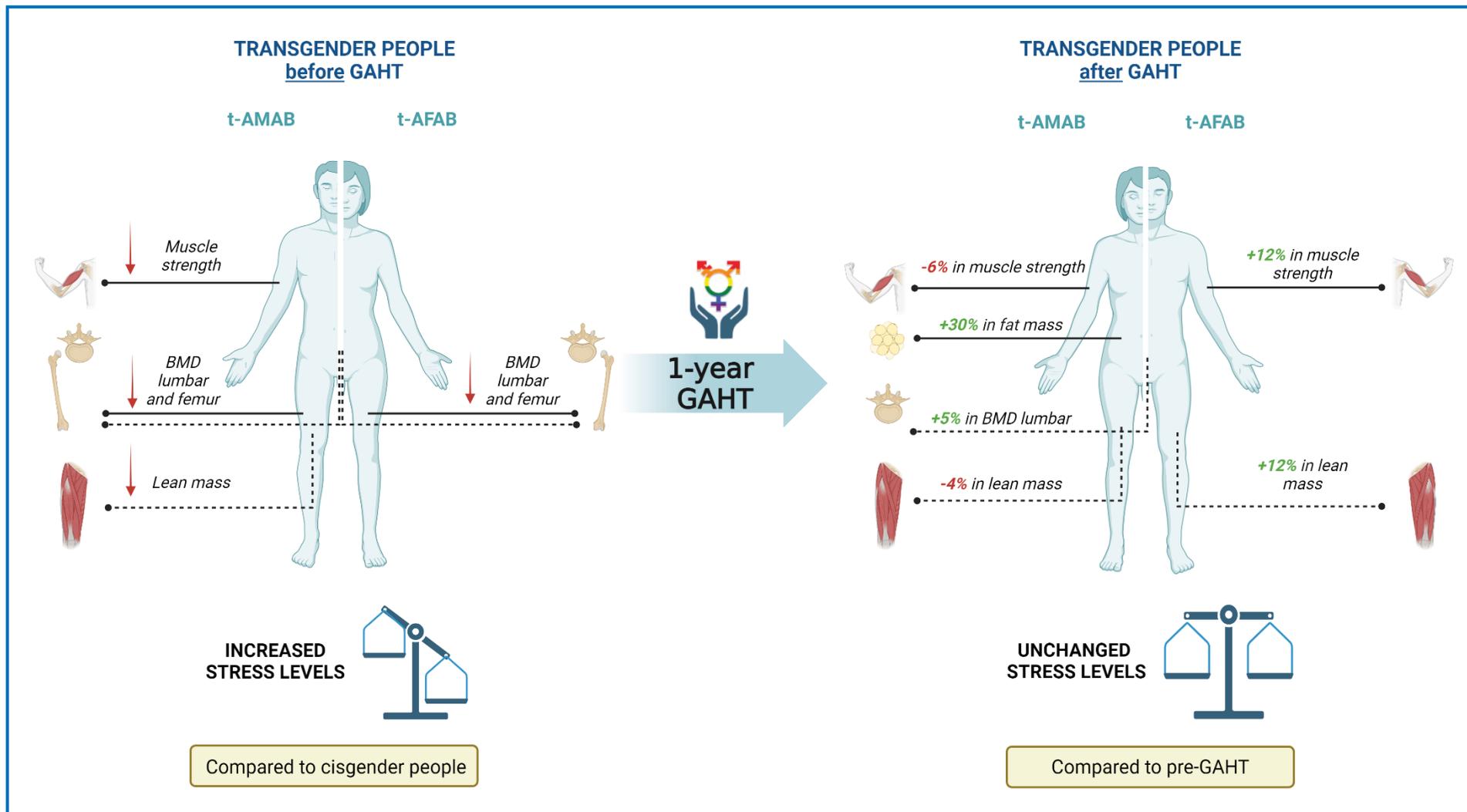


Figura 6: a sinistra, riassunto delle caratteristiche dei soggetti transgender AMAB e AFAB prima della GAHT, rispetto ai controlli cisgender. A destra, differenze riscontrate nei soggetti transgender dopo 1 anno di GAHT rispetto al basale.

## 6. DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato che la terapia ormonale di affermazione di genere ha un impatto significativo sulla densità ossea e sulla composizione corporea dei soggetti transgender dopo 1 anno di trattamento. Ha inoltre evidenziato che in questo lasso di tempo gli score PSS e PHQ non variano rispetto al basale, mantenendo valori significativamente più alti nel campione transgender. Infine, è stato riscontrato che il PSS è correlato con la massa grassa, specialmente negli individui t-AFAB.

### Salute osteomuscolare

Nel nostro studio, al follow up a 1 anno dall'inizio della GAHT è stato riscontrato un significativo peggioramento dei valori di Z-score e BMD nei soggetti t-AFAB rispetto al baseline, ma non sono state osservate differenze rispetto ai pari cisgender AMAB. Al contrario, gli individui t-AMAB mostrano un significativo incremento nei valori di z-score, tuttavia la BMD risulta significativamente più bassa rispetto ai controlli cisgender, in linea con alcune evidenze riportate già prima dell'inizio della GAHT.(61)

Wiepjes et al. hanno rilevato che, dopo un anno di GAHT, la BMD è aumentata sia nelle donne trans che negli uomini trans, specialmente nella colonna lombare e maggiormente nelle t-AMAB.(84) Anche secondo lo studio di Verroken et al., la densità minerale ossea areale (aBMD) e la densità minerale ossea volumetrica (vBMD) sono simili negli uomini trans e nelle donne cis prima dell'inizio della GAHT e rimangono stabili o possono aumentare leggermente durante il trattamento.(85) Questo è in contrasto con i nostri risultati relativi agli uomini transgender dopo 1 anno di GAHT.

Il miglioramento nei parametri ossei per i soggetti t-AFAB rilevato nel nostro studio è invece maggiormente allineato ai risultati presenti in letteratura.(55,84) Singh-Ospina et al.(57), in particolare, riportano un significativo aumento della BMD della colonna lombare in seguito all'assunzione di GAHT femminilizzante nelle donne trans. Verroken et al. (85) hanno invece rilevato che nelle donne trans, durante la GAHT, la BMD rimane per lo più invariata, eccetto per un piccolo aumento dell'aBMD della colonna vertebrale e una diminuzione della vBMD trabecolare nei primi 2 anni di trattamento.

Tra le teorie proposte per spiegare l'incremento dei valori ossei vi sono l'azione osteoprotettiva degli estrogeni e l'azione della vitamina D. I livelli di vitamina D sono ridotti in modo significativo nei soggetti transgender sia AMAB che AFAB prima della

GAHT(61), mentre al follow up a 1 anno vi è un aumento significativo rispetto al baseline, raggiungendo livelli di vitamina D simili alla controparte cisgender in entrambe le coorti trans. Ipotizziamo che questo incremento possa essere legato alla supplementazione che viene prescritta durante il follow up endocrinologico nel caso di valori insufficienti al baseline. Wiepjes et al.(84) riportano che la BMD è aumentata di più nelle donne trans che hanno utilizzato integratori di vitamina D rispetto a quelle che non li hanno utilizzati, il che potrebbe supportare l'impatto dei valori di vitamina D anche sul campione del nostro studio.

Per quanto riguarda le variazioni della composizione corporea, gli individui t-AFAB sperimentano un aumento sia della massa magra che della forza muscolare dopo 1 anno di GAHT, avvicinandosi ai valori riscontrati nei cisgender AMAB. L'incremento della massa e della forza muscolare è coerente con quanto riportato in letteratura.(60) Nonostante ciò, negli individui t-AFAB i valori di massa magra appendicolare e di forza muscolare rimangono significativamente più bassi in rapporto al gruppo di controllo AMAB cisgender.

Nei soggetti t-AMAB, invece, dopo 1 anno di GAHT si riscontra un calo della massa muscolare e della forza muscolare rispetto al basale, pur mantenendo dei livelli superiori alle donne cis. Secondo quanto riportato da studi precedenti, durante la GAHT la composizione corporea si avvicina a quella delle femmine cis, con un aumento della massa grassa e del BMI e diminuzione della massa magra.(54,60,64,66,86)

Nel nostro studio non sono state rilevate variazioni significative del BMI durante il primo anno di terapia, nonostante si sia verificato un incremento considerevole del peso nei partecipanti transgender. Questo risultato è in linea con lo studio di Klaver et al.(87), che riporta l'aumento di peso corporeo con la GAHT in entrambi i sessi, in particolare per un aumento della massa grassa e una diminuzione della massa magra nelle t-AMAB, mentre nel gruppo t-AFAB si riscontrano effetti opposti.

### PSS e PHQ

Gli score PSS e PHQ, che erano significativamente diversi al baseline tra la popolazione transgender e cisgender, non mostrano cambiamenti significativi durante il primo anno

di GAHT. Inoltre, gli score PHQ non sono associati a nessun cambiamento durante il primo anno di GAHT.

Questo risultato sembra essere in contraddizione con il comprovato miglioramento della qualità di vita dato dal percorso di affermazione di genere.(3,88) La GAHT è una parte essenziale del percorso di affermazione di genere per molte persone transgender, tuttavia rimangono limitate le prove sul suo impatto sulla disforia di genere, sulla qualità della vita (QoL) e sul funzionamento psicologico.(88)

Diversi studi hanno rilevato che i sintomi psichiatrici diminuiscono con cure mediche e chirurgiche adeguate per l'affermazione di genere (89–92) e con interventi che riducono la discriminazione e il *gender minority stress*.(3).

Secondo Fisher et al. (93) le persone transgender in GAHT riportano livelli significativamente più bassi di disforia di genere soggettiva, disagio corporeo e sintomi depressivi rispetto a coloro che non seguono la terapia; le modifiche corporee indotte dalla GAHT sono significativamente associate a un miglior adattamento psicologico e i pazienti riportano una riduzione significativa della psicopatologia generale, dei sintomi depressivi e della disforia di genere soggettiva, mentre la disforia di genere sociale e socio-legale mostra un aumento significativo nel tempo. Lo stesso studio ha riportato livelli globali di disforia di genere diminuiti a 3 mesi, e poi aumentati in tutti gli altri punti temporali (6, 12 e 24 mesi). Separando le sottoscale, nel tempo, c'è stata una diminuzione della disforia di genere soggettiva, mentre i livelli di disforia di genere relativi agli aspetti sociali e socio-legali sono aumentati; con aspetti sociali e socio-legali dell'identità di genere si intende il riconoscimento da parte delle altre persone e delle istituzioni come membro del proprio genere esperito.(88,93,94)

Nello studio di Grannis et al. su ragazzi transgender, la gravità dell'ansia e della depressione era significativamente inferiore nel gruppo trattato con testosterone rispetto al gruppo non trattato, con una tendenza a una minore suicidarietà e meno disagio rispetto alle caratteristiche del corpo. Infine, le differenze tra i gruppi in termini di depressione e suicidarietà erano direttamente associate all'insoddisfazione dell'immagine corporea.(92)

La maggior parte degli studi dimostra che la GAHT, allineando meglio l'aspetto fisico di un individuo con la sua identità di genere, riduce la disforia di genere, l'insoddisfazione

corporea e il disagio, migliorando successivamente il benessere psicologico e la QoL nelle persone transgender. Tuttavia, tutte le ricerche attuali sono di qualità da bassa a moderata, rendendo difficile trarre conclusioni chiare e non riflettendo i fattori sociali esterni non influenzati dalla GAHT, che hanno un impatto significativo sulla disforia, sul benessere e sulla QoL. La maggior parte degli studi fino ad oggi non ha controllato le variabili confondenti, che però hanno cruciale importanza, come nel caso dei fattori sociali, che possono influenzare la qualità della vita.(88)

Per l'interpretazione dei risultati, pertanto, è importante porsi la questione del perché le persone transgender sperimentino disagio psicologico e come la terapia ormonale possa portare un beneficio in questo senso.

Se si considera l'ipotesi che il disagio psicologico delle persone transgender sia legato all'incongruenza di genere, sottoporsi alla GAHT dovrebbe migliorare il benessere psicologico, poiché induce lo sviluppo di caratteristiche fisiche desiderabili più in linea con l'identità di genere percepita. Tuttavia, altre ricerche suggeriscono che il disagio e la disfunzione che le persone transgender sperimentano siano in realtà più strettamente legati alla violenza e alla stigmatizzazione che incontrano, piuttosto che all'incongruenza di genere stessa.(88)

Alla luce di quanto considerato, è possibile proporre delle ipotesi che giustifichino l'assenza di un miglioramento nei parametri di stress e depressione rilevati dagli score PSS e PHQ dopo un anno di GAHT.

Il risultato ottenuto dal nostro studio potrebbe essere dovuto alla tempistica della rilevazione. Secondo Fisher et al.(93) i livelli globali di disforia di genere sono aumentati a 12 mesi di GAHT. Inoltre, è possibile che un anno non sia un tempo sufficiente per avere un netto miglioramento della QoL; potrebbero permanere, infatti, fattori socio-culturali che esitano nel *gender minority stress*. Esempio di questo è il *misgendering*, dove le persone circostanti non sono in grado o non vogliono riconoscere o utilizzare il nome, il pronome o il genere appropriato di una persona TGD.(74,76) Le persone TGD sperimentano forme di esclusione economica, istituzionale e sanitaria, oltre a isolamento sociale e difficoltà nell'accesso a spazi pubblici e servizi.(76,95)

Durante il primo anno di percorso di affermazione di genere la terapia ormonale provoca modifiche fisiche in senso femminilizzante o mascolinizzante, in accordo con l'identità

di genere dell'individuo. Tuttavia, in Italia è necessario attendere proprio 1 anno di GAHT prima di richiedere la rettificazione anagrafica ed eventualmente gli interventi chirurgici di affermazione di genere.

È possibile ipotizzare che avere un'espressione di genere e caratteri fenotipici che non si allineano con il genere anagrafico, non avendo ancora cambiato il sesso contrassegnato sui documenti, porti a situazioni di *coming out* forzati e possa causare l'aumento di disforia relativa agli aspetti socio-legali dell'incongruenza di genere. Questa incongruenza tra presentazione fisica e documenti potrebbe causare inoltre la procrastinazione di obiettivi importanti della propria vita come la ricerca di un lavoro, l'istruzione, il trasferimento. Potremmo ipotizzare, dunque, che la terapia ormonale diminuisca la disforia, senza per questo ridurre il *gender minority stress*, in quanto questo è profondamente legato allo stigma sociale e alle microaggressioni e dunque a dinamiche strutturali esterne all'individuo. In linea con questa ipotesi, è stato riscontrato che le persone TGD che hanno cambiato il proprio genere sui documenti godono di una migliore salute mentale.(3,91)

In definitiva, il primo anno di GAHT è collegato a diversi avvenimenti che possono essere potenzialmente stressanti, quali:

- Cambiamenti corporei;
- Potenziali effetti avversi della terapia o iniziale inadeguatezza dei dosaggi;
- *Coming out*: il coming out è associato a un adattamento positivo per gli adulti, ma per i giovani, fare coming out rappresenta spesso un fattore di rischio per discriminazione e vittimizzazione, in quanto possono sperimentare il rifiuto da parte della famiglia a causa delle loro identità(96)
- *Coming out* forzati a causa dell'incongruenza tra espressione di genere e documentazione anagrafica.

### PSS e massa grassa

Dal nostro studio è emerso che la massa grassa, in particolar modo se misurata come FMI o percentuale di grasso totale, è correlata con gli score PSS nella popolazione transgender, specialmente tra gli individui t-AFAB. Più alti livelli di stress percepito

sono associati con un maggiore accumulo di grasso. Non sono state trovate correlazioni simili al baseline o nella popolazione cisgender di confronto.

Possiamo proporre diverse ipotesi per giustificare la correlazione tra la massa grassa e lo score PSS nei soggetti transgender AFAB:

- Una persona AFAB con più grasso corporeo potrebbe avere una distribuzione adiposa più ginoide, con maggiore accumulo di adipe sui fianchi e potenzialmente anche a livello mammario. Il seno e i fianchi più evidenti negli uomini trans potrebbero essere fonte di maggiore disforia di genere e quindi di maggiore stress.
- Una maggiore massa grassa potrebbe rendere meno evidenti visivamente gli effetti mascolinizzanti della terapia, come l'aumento della massa muscolare e la modifica dei lineamenti in senso più virile.
- È possibile che l'effetto del testosterone a livello tissutale sia meno marcato in presenza di abbondante adipe. Nel tessuto adiposo, infatti, sono presenti aromatasi, che potrebbero convertire il testosterone esogeno in estrogeni(97) riducendo l'efficacia della terapia GAHT. Sebbene questa ipotesi sia verosimile, nel nostro campione di individui transgender non si riscontrano correlazioni tra i livelli di massa grassa e i livelli di testosterone ed estrogeni a livello ematico. In ogni caso non si esclude una possibile azione tissutale locale dell'aromatasi.
- Nella letteratura è stata rilevata una significativa associazione tra lo stigma legato al peso e la salute mentale nei giovani.(98) Alla luce di questo è possibile ipotizzare la convergenza del *gender minority stress* con lo stigma sociale associato al peso.
- Secondo la letteratura, nella popolazione transgender è stata rilevata una maggiore incidenza di disturbi della condotta alimentare rispetto alla popolazione cisgender.(99,100) Questo fattore potrebbe portare sia a una maggiore massa grassa che ad aumentati livelli di stress ad essa associati.

Le persone transgender presentano livelli più alti di sintomatologia dei disturbi alimentari rispetto alle persone cisgender. Inoltre, gli uomini transgender tendono ad avere livelli più alti di disturbi alimentari rispetto alle donne transgender.(100) Peterson et al., in particolare, hanno rilevato che le persone transgender avevano punteggi totali significativamente più alti sull'Eating Disorder Examination

Questionnaire (EDE-Q) e hanno riscontrato alti tassi di abbuffate oggettive negli uomini e nelle donne transgender.(101)

In diversi studi gli interventi medici di affermazione di genere sono stati associati a una riduzione della disforia di genere, della sintomatologia dei disturbi alimentari e della suicidarietà, e a un aumento della soddisfazione corporea negli individui transgender.(99,100) Nel nostro studio questo non è stato rilevato, ma ciò potrebbe essere dovuto al fatto che non sono state effettuate misurazioni specifiche per i disturbi della condotta alimentare.

### **6.1 Limiti dello studio**

I limiti del nostro studio sono legati alla scarsa numerosità del campione di soggetti transgender che hanno completato il follow up dopo 1 anno di GAHT. Questo aspetto ha limitato il potere statistico delle analisi.

Inoltre, il solo studio dei parametri di stress tramite questionari di autovalutazione in assenza di uno screening per lo stress più approfondito potrebbe ridurre la significatività dei dati raccolti.

Tra i punti di forza è da notare lo studio estensivo dei parametri di composizione corporea. In più, per queste indagini è stata utilizzata la pQCT, metodica finora scarsamente utilizzata in letteratura (85). Infine, questo è il primo studio ad aver indagato la correlazione tra stress e composizione corporea.

## 7. CONCLUSIONI

Questo studio ha dimostrato che la terapia ormonale di affermazione di genere ha un impatto significativo sulla densità ossea e sulla composizione corporea dei soggetti transgender dopo 1 anno di trattamento. Lo Z-score aumenta nei soggetti t-AMAB rispetto al basale: altri fattori oltre al profilo ormonale, quali i livelli di vitamina D, potrebbero giustificare questo miglioramento. Il peggioramento dei parametri ossei nel campione t-AFAB non si allinea con i dati presenti in letteratura e i motivi di questo risultato dovrebbero essere approfonditi con ulteriori studi e una maggiore numerosità del campione.

La GAHT causa un aumento del peso nei soggetti transgender sia AFAB che AMAB; nei soggetti t-AMAB vi è un incremento della massa grassa e una diminuzione della massa magra e della forza muscolare, che rimane comunque a livelli superiori rispetto alle persone AFAB cisgender. Nei soggetti t-AFAB si riscontra un incremento della massa magra appendicolare e della forza muscolare, che rimangono significativamente più bassi in rapporto al gruppo di controllo AMAB cisgender.

Nel primo anno di terapia, gli score PSS e PHQ non variano rispetto al basale, mantenendo valori significativamente più alti nel campione transgender rispetto alla controparte cisgender. Ipotizziamo che ciò possa essere dovuto al permanere di *gender minority stress* determinato da fattori socio-culturali indipendenti dalla terapia ormonale. Tale risultato andrebbe indagato attraverso una valutazione della componente di stress più approfondita dei questionari auto-somministrati utilizzati nello studio.

Questo è stato il primo studio di cui siamo a conoscenza in cui sia stata valutata la correlazione tra la composizione corporea e lo stress. Il PSS correla con la massa grassa misurata in termini di FMI o di percentuale di grasso totale, specialmente negli individui t-AFAB. Ulteriori studi sono necessari per approfondire le motivazioni di questo risultato, raccogliendo i dati anche sulla sintomatologia e la prevalenza di disturbi della condotta all'interno del campione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Identità di genere: glossario [Internet]. [citato 16 maggio 2024]. Disponibile su: [https://www.infotrans.it/en-schede-8-glossario\\_transgender](https://www.infotrans.it/en-schede-8-glossario_transgender)
2. Joseph A, Cliffe C, Hillyard M, Majeed A. Gender identity and the management of the transgender patient: a guide for non-specialists. *J R Soc Med.* aprile 2017;110(4):144–52.
3. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, de Vries ALC, Deutsch MB, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgender Health.* 2022;23(Suppl 1):S1–259.
4. Istituto Superiore di Sanità. Identità di genere: glossario [Internet]. [citato 16 maggio 2024]. Disponibile su: [https://www.infotrans.it/it-schede-8-glossario\\_transgender](https://www.infotrans.it/it-schede-8-glossario_transgender)
5. infotrans.it [Internet]. [citato 3 maggio 2024]. Chi è una persona transgender? Disponibile su: [https://www.infotrans.it/it-schede-2-persona\\_transgender](https://www.infotrans.it/it-schede-2-persona_transgender)
6. Bouman WP, Thorne N, Arcelus J. Nonbinary gender identities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* giugno 2023;88:102338.
7. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11) [Internet]. 2019. Disponibile su: <https://icd.who.int/browse11>
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. 5° edizione. Washington, D.C: Amer Psychiatric Pub Inc; 2013. 947 p.
9. Dakić T. New Perspectives on Transgender Health in the Forthcoming 11th Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: An Overview of Gender Incongruence - Depathologization, Considerations and Recommendations for Practitioners. *Psychiatr Danub.* 2020;32(2):145–50.
10. Drescher J, Cohen-Kettenis P, Winter S. Minding the body: situating gender identity diagnoses in the ICD-11. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* dicembre 2012;24(6):568–77.
11. Safer JD, Tangpricha V. Care of Transgender Persons. *N Engl J Med.* 19 dicembre 2019;381(25):2451–60.
12. Marton M. Metabolismo osseo in relazione a stili di vita e sensibilità al recettore androgenico nelle persone transgender [Internet]. Università di Padova; 2023 [citato 3 maggio 2024]. Disponibile su: <https://thesis.unipd.it/handle/20.500.12608/47430>
13. Åhs JW, Dhejne C, Magnusson C, Dal H, Lundin A, Arver S, et al. Proportion of adults in the general population of Stockholm County who want gender-affirming medical treatment. *PLOS ONE.* 5 ottobre 2018;13(10):e0204606.
14. Goodman M, Adams N, Corneil T, Kreukels B, Motmans J, Coleman E. Size and Distribution of Transgender and Gender Nonconforming Populations: A Narrative Review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* giugno 2019;48(2):303–21.
15. Aitken M, Steensma TD, Blanchard R, VanderLaan DP, Wood H, Fuentes A, et al. Evidence for an altered sex ratio in clinic-referred adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med.* marzo 2015;12(3):756–63.

16. Expósito-Campos P, Gómez-Balaguer M, Hurtado-Murillo F, Morillas-Ariño C. Evolution and trends in referrals to a specialist gender identity unit in Spain over 10 years (2012-2021). *J Sex Med.* 27 febbraio 2023;20(3):377–87.
17. Jha S, Bouman WP. Introduction to healthcare for transgender and gender-diverse people. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* marzo 2023;87:102299.
18. Istituto Superiore di Sanità. Il percorso di affermazione di genere in pillole [Internet]. [citato 21 maggio 2024]. Disponibile su: [https://www.infotrans.it/it-schede-7-percorso\\_affermazione\\_genere\\_transgender](https://www.infotrans.it/it-schede-7-percorso_affermazione_genere_transgender)
19. Becker I, Auer M, Barkmann C, Fuss J, Möller B, Nieder TO, et al. A Cross-Sectional Multicenter Study of Multidimensional Body Image in Adolescents and Adults with Gender Dysphoria Before and After Transition-Related Medical Interventions. *Arch Sex Behav.* novembre 2018;47(8):2335–47.
20. Staples JM, Bird ER, Gregg JJ, George W. Improving the Gender-Affirmation Process for Transgender and Gender-Nonconforming Individuals: Associations Among Time Since Transition Began, Body Satisfaction, and Sexual Distress. *J Sex Res.* 2020;57(3):375–83.
21. Istituto Superiore di Sanità. Il ruolo dello psicologo nel percorso di affermazione di genere [Internet]. [citato 22 maggio 2024]. Disponibile su: [https://www.infotrans.it/it-schede-9-psicologo\\_transgender](https://www.infotrans.it/it-schede-9-psicologo_transgender)
22. Romani A, Cocchetti C, Ristori J, Maggi M, Fisher AD. Terapia ormonale di affermazione di genere nelle persone transgender e gender diverse. *L'Endocrinologo.* 1 aprile 2024;25(2):190–5.
23. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. ENDOCRINE TREATMENT OF GENDER-DYSPHORIC/GENDER-INCONGRUENT PERSONS: AN ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* dicembre 2017;23(12):1437.
24. Scarl O. Biodiritto. 2015 [citato 24 maggio 2024]. Corte costituzionale - sent. 221/2015: rettifica dell'attribuzione del sesso. Disponibile su: <https://www.biodiritto.org/Biolaw-pedia/Giurisprudenza/Corte-costituzionale-sent.-221-2015-rettifica-dell-attribuzione-del-sesso>
25. Moog D, Timmons Sund L. Clinician and Consumer Perspectives on Gender-Affirming Voice Services. *J Voice Off J Voice Found.* settembre 2023;37(5):805.e1-805.e11.
26. Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Res Int.* 2015;2015:421746.
27. Nieves JW. Sex-Differences in Skeletal Growth and Aging. *Curr Osteoporos Rep.* aprile 2017;15(2):70–5.
28. Seeman E. Periosteal bone formation--a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med.* 24 luglio 2003;349(4):320–3.
29. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet Lond Engl.* 25 maggio 2002;359(9320):1841–50.

30. Xu K, Fu Y, Cao B, Zhao M. Association of Sex Hormones and Sex Hormone-Binding Globulin Levels With Bone Mineral Density in Adolescents Aged 12–19 Years. *Front Endocrinol* [Internet]. 20 maggio 2022 [citato 25 maggio 2024];13. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.891217/full>
31. Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, Gromoll J, Junker R, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. novembre 2001;55(5):649–57.
32. Seeman E. Clinical review 137: Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab*. ottobre 2001;86(10):4576–84.
33. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi MH, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg*. 17 ottobre 2021;16(1):609.
34. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 14 febbraio 2001;285(6):785–95.
35. Deshpande N, Hadi MS, Lillard JC, Passias PG, Linzey JR, Saadeh YS, et al. Alternatives to DEXA for the assessment of bone density: a systematic review of the literature and future recommendations. *J Neurosurg Spine*. 1 aprile 2023;38(4):436–45.
36. Aibar-Almazán A, Voltés-Martínez A, Castellote-Caballero Y, Afanador-Restrepo DF, Carcelén-Fraile MDC, López-Ruiz E. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 21 agosto 2022;23(16):9465.
37. Lalayiannis A, Fewtrell M, Biassoni L, Silva S, Goodman N, Shroff R, et al. Studying bone mineral density in young people: The complexity of choosing a pQCT reference database. *Bone* [Internet]. febbraio 2021 [citato 27 maggio 2024];143. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33122089/>
38. Hernandez CJ, Beaupré GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. ottobre 2003;14(10):843–7.
39. Cooper C, Melton LJ. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab TEM*. agosto 1992;3(6):224–9.
40. Boreham CAG, McKay HA. Physical activity in childhood and bone health. *Br J Sports Med*. settembre 2011;45(11):877–9.
41. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. giugno 2017;18(2):153–65.
42. Compston J. Obesity and bone. *Curr Osteoporos Rep*. marzo 2013;11(1):30–5.
43. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. gennaio 2017;97(1):135–87.
44. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev*. 1 ottobre 2010;31(5):629–62.

45. Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2003;19(7–8):597–604.
46. Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J Med Res.* novembre 2018;148(5):648–58.
47. Bredella MA. Sex Differences in Body Composition. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017 [citato 26 maggio 2024];1043. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29224088/>
48. Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol.* luglio 2019;191:105375.
49. Kraemer WJ, Ratamess NA, Hymer WC, Nindl BC, Fragala MS. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Front Endocrinol.* 2020;11:33.
50. Herbst KL, Bhasin S. Testosterone action on skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* maggio 2004;7(3):271–7.
51. Xiao Z, Tan Z, Shang J, Cheng Y, Tang Y, Guo B, et al. Sex-specific and age-specific characteristics of body composition and its effect on bone mineral density in adults in southern China: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 19 aprile 2020;10(4):e032268.
52. Zamboni M, Zoico E, Scartezzini T, Mazzali G, Tosoni P, Zivelonghi A, et al. Body composition changes in stable-weight elderly subjects: the effect of sex. *Aging Clin Exp Res.* agosto 2003;15(4):321–7.
53. Curtis E, Litwic A, Cooper C, Dennison E. Determinants of Muscle and Bone Aging. *J Cell Physiol.* novembre 2015;230(11):2618–25.
54. Van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, Vandewalle S, Toye K, Kaufman JM, et al. Low bone mass is prevalent in male-to-female transsexual persons before the start of cross-sex hormonal therapy and gonadectomy. *Bone.* maggio 2013;54(1):92–7.
55. Wiepjes CM, de Jongh RT, de Blok CJ, Vlot MC, Lips P, Twisk JW, et al. Bone Safety During the First Ten Years of Gender-Affirming Hormonal Treatment in Transwomen and Transmen. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* marzo 2019;34(3):447–54.
56. Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Blankenstein MA, Rotteveel J, Heijboer AC. Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. *Bone.* febbraio 2017;95:11–9.
57. Singh-Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts C, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Effect of Sex Steroids on the Bone Health of Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 novembre 2017;102(11):3904–13.
58. Davidge-Pitts C, Clarke BL. Transgender bone health. *Maturitas.* settembre 2019;127:35–42.
59. Sinnesael M, Boonen S, Claessens F, Gielen E, Vanderschueren D. Testosterone and the Male Skeleton: A Dual Mode of Action. *J Osteoporos.* 2011;2011:240328.
60. Yun Y, Kim D, Lee ES. Effect of Cross-Sex Hormones on Body Composition, Bone Mineral Density, and Muscle Strength in Trans Women. *J Bone Metab.* febbraio 2021;28(1):59–66.

61. Ceolin C, Scala A, Dall'Agnol M, Ziliotto C, Delbarba A, Facondo P, et al. Bone health and body composition in transgender adults before gender-affirming hormonal therapy: data from the COMET study. *J Endocrinol Invest.* febbraio 2024;47(2):401–10.
62. Fighera TM, da Silva E, Lindenau JDR, Spritzer PM. Impact of cross-sex hormone therapy on bone mineral density and body composition in transwomen. *Clin Endocrinol (Oxf).* giugno 2018;88(6):856–62.
63. Haraldsen IR, Haug E, Falch J, Egeland T, Opjordsmoen S. Cross-sex pattern of bone mineral density in early onset gender identity disorder. *Horm Behav.* settembre 2007;52(3):334–43.
64. Van Caenegem E, T'Sjoen G. Bone in trans persons. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* dicembre 2015;22(6):459–66.
65. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Dedeker D, Van de Peer F, Toye K, et al. Bone mass, bone geometry, and body composition in female-to-male transsexual persons after long-term cross-sex hormonal therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* luglio 2012;97(7):2503–11.
66. Ford K, Huggins E, Sheean P. Characterising body composition and bone health in transgender individuals receiving gender-affirming hormone therapy. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* dicembre 2022;35(6):1105–14.
67. Lee JY, Finlayson C, Olson-Kennedy J, Garofalo R, Chan YM, Glidden DV, et al. Low Bone Mineral Density in Early Pubertal Transgender/Gender Diverse Youth: Findings From the Trans Youth Care Study. *J Endocr Soc.* 1 settembre 2020;4(9):bvaa065.
68. Marwa A, Misra M, Lopez X. Determinants of Bone Mineral Density in Transgender Youth. *Transgender Health.* giugno 2022;7(3):213–8.
69. Navabi B, Tang K, Khatchadourian K, Lawson ML. Pubertal Suppression, Bone Mass, and Body Composition in Youth With Gender Dysphoria. *Pediatrics.* ottobre 2021;148(4):e2020039339.
70. Bishop A, Overcash F, McGuire J, Reicks M. Diet and Physical Activity Behaviors Among Adolescent Transgender Students: School Survey Results. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* aprile 2020;66(4):484–90.
71. Rosen HN, Hamnvik OPR, Jaisamrarn U, Malabanan AO, Safer JD, Tangpricha V, et al. Bone Densitometry in Transgender and Gender Non-Conforming (TGNC) Individuals: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom.* 1 ottobre 2019;22(4):544–53.
72. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* marzo 2008;42(3):467–75.
73. Hidalgo MA, Petras H, Chen D, Chodzen G. The Gender Minority Stress and Resilience Measure: Psychometric Validity of an Adolescent Extension. *Clin Pract Pediatr Psychol.* 2019;7(3):278–90.
74. Testa RJ, Habarth J, Peta J, Balsam K, Bockting W. Development of the Gender Minority Stress and Resilience Measure. *Psychol Sex Orientat Gen Divers.* 2015;2(1):65–77.
75. Valentine SE, Shipherd JC. A systematic review of social stress and mental health among transgender and gender non-conforming people in the United States. *Clin Psychol Rev.* dicembre 2018;66:24–38.

76. Tan KKH, Treharne GJ, Ellis SJ, Schmidt JM, Veale JF. Gender Minority Stress: A Critical Review. *J Homosex.* 23 agosto 2020;67(10):1471–89.
77. Flentje A, Heck NC, Brennan JM, Meyer IH. The relationship between minority stress and biological outcomes: A systematic review. *J Behav Med.* 1 ottobre 2020;43(5):673–94.
78. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* settembre 2001;16(9):606–13.
79. Levis B, Benedetti A, Thombs BD, DEPRESSion Screening Data (DEPRESSD) Collaboration. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ.* 9 aprile 2019;365:l1476.
80. Negeri ZF, Levis B, Sun Y, He C, Krishnan A, Wu Y, et al. Accuracy of the Patient Health Questionnaire-9 for screening to detect major depression: updated systematic review and individual participant data meta-analysis. *BMJ.* 5 ottobre 2021;375:n2183.
81. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* dicembre 1983;24(4):385–96.
82. Lee EH. Review of the psychometric evidence of the perceived stress scale. *Asian Nurs Res.* dicembre 2012;6(4):121–7.
83. Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol.* maggio 2006;9(1):86–93.
84. Wiepjes CM, Vlot MC, Klaver M, Nota NM, de Blok CJ, de Jongh RT, et al. Bone Mineral Density Increases in Trans Persons After 1 Year of Hormonal Treatment: A Multicenter Prospective Observational Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* giugno 2017;32(6):1252–60.
85. Verroken C, Collet S, Lapauw B, T'Sjoen G. Osteoporosis and Bone Health in Transgender Individuals. *Calcif Tissue Int.* maggio 2022;110(5):615–23.
86. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Schreiner T, Vandewalle S, Toye K, et al. Body composition, bone turnover, and bone mass in trans men during testosterone treatment: 1-year follow-up data from a prospective case-controlled study (ENIGI). *Eur J Endocrinol.* febbraio 2015;172(2):163–71.
87. Klaver M, Dekker MJHJ, de Mutsert R, Twisk JWR, den Heijer M. Cross-sex hormone therapy in transgender persons affects total body weight, body fat and lean body mass: a meta-analysis. *Andrologia.* giugno 2017;49(5).
88. van Leerdam TR, Zajac JD, Cheung AS. The Effect of Gender-Affirming Hormones on Gender Dysphoria, Quality of Life, and Psychological Functioning in Transgender Individuals: A Systematic Review. *Transgender Health.* febbraio 2023;8(1):6–21.
89. Aldridge Z, Thorne N, Marshall E, English C, Yip AKT, Nixon E, et al. Understanding factors that affect wellbeing in trans people «later» in transition: a qualitative study. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* settembre 2022;31(9):2695–703.
90. Almazan AN, Keuroghlian AS. Association Between Gender-Affirming Surgeries and Mental Health Outcomes. *JAMA Surg.* 1 luglio 2021;156(7):611–8.

91. Bauer GR, Hammond R. Toward a broader conceptualization of trans women's sexual health. *Can J Hum Sex*. 2015;24(1):1–11.
92. Grannis C, Leibowitz SF, Gahn S, Nahata L, Morningstar M, Mattson WI, et al. Testosterone treatment, internalizing symptoms, and body image dissatisfaction in transgender boys. *Psychoneuroendocrinology*. ottobre 2021;132:105358.
93. Fisher AD, Castellini G, Ristori J, Casale H, Cassioli E, Sensi C, et al. Cross-Sex Hormone Treatment and Psychobiological Changes in Transsexual Persons: Two-Year Follow-Up Data. *J Clin Endocrinol Metab*. novembre 2016;101(11):4260–9.
94. Deogracias JJ, Johnson LL, Meyer-Bahlburg HFL, Kessler SJ, Schober JM, Zucker KJ. The gender identity/gender dysphoria questionnaire for adolescents and adults. *J Sex Res*. novembre 2007;44(4):370–9.
95. Safer JD, Coleman E, Feldman J, Garofalo R, Hembree W, Radix A, et al. Barriers to Health Care for Transgender Individuals. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 1 aprile 2016;23(2):168–71.
96. Russell ST, Fish JN. Mental Health in Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender (LGBT) Youth. *Annu Rev Clin Psychol*. 28 marzo 2016;12:465–87.
97. Cohen PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection. *Med Hypotheses*. giugno 2001;56(6):702–8.
98. Warnick JL, Darling KE, West CE, Jones L, Jelalian E. Weight Stigma and Mental Health in Youth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol*. 13 novembre 2021;47(3):237–55.
99. Duffy ME, Henkel KE, Joiner TE. Prevalence of Self-Injurious Thoughts and Behaviors in Transgender Individuals With Eating Disorders: A National Study. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. aprile 2019;64(4):461–6.
100. Rasmussen SM, Dalgaard MK, Roloff M, Pinholt M, Skrubbeltrang C, Clausen L, et al. Eating disorder symptomatology among transgender individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Eat Disord*. 26 maggio 2023;11(1):84.
101. Peterson CM, Toland MD, Matthews A, Mathews S. Exploring the Eating Disorder Examination Questionnaire in treatment seeking transgender youth. 2020 [citato 14 giugno 2024]; Disponibile su: <https://awspntest.apa.org/record/2020-41428-001>

## **Ringraziamenti**

*Ringrazio innanzitutto il Prof. Andrea Garolla per la professionalità e la disponibilità dimostratemi in questi mesi di lavoro. È soprattutto grazie a lui che mi sono appassionata al tema dell'incongruenza di genere in tutti i suoi aspetti.*

*Ringrazio la Dott.ssa Chiara Ceolin per il grande supporto e gli impagabili consigli offerti per la stesura della tesi, e per la passione per la ricerca che ha saputo trasmettermi.*

*Ringrazio il Dott. Alberto Scala per avermi guidato nell'acquisire metodo e competenze cliniche nella pratica di ambulatorio.*

*Infine ringrazio i miei colleghi tesisti Vivian, Alessia e Giacomo per il sostegno nella strada fatta insieme in questi mesi.*