



OSSERVATORIO
MEDICINA DI GENERE

Appropriatezza terapeutica nelle persone transgender

Documento in fase di revisione sulla base della recente pubblicazione di nuova letteratura scientifica internazionale tra cui l'ottava edizione degli Standard di Cura dell'Associazione Mondiale dei Professionisti per la Salute Transgender (WPATH).

Coleman E. et al. (2022) "Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People", Version 8, International Journal of Transgender Health 23, 1, S1-S259.

Documento approvato in seduta plenaria dall'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere in data: 16/06/2022

Gruppo di Lavoro "Farmacologia di Genere"

Coordinamento:

- *Dott.ssa Alessandra Carè, Direttore del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità*

Esperti/e nominati/e dall'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere:

- *Dott.ssa Alessandra D. Fisher, SOD Andrologia, Endocrinologia femminile e Incongruenza di Genere, AOU Careggi, Firenze*
- *Prof. Mario Maggi, Università di Firenze; SOD Endocrinologia, AOU Careggi, Firenze*
- *Dott.ssa Marina Pierdominici, Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Indice

1. COSA SIGNIFICA ESSERE UNA PERSONA TRANSGENDER?	3
2. SOSPENSIONE DELLA PUBERTÀ ATTA AD ESPORARE L'IDENTITÀ DI GENERE	3
3. OPZIONI ORMONALI DI AFFERMAZIONE DI GENERE: DE-/MASCOLINIZZAZIONE E DE- /FEMMINILIZZAZIONE COMPLETE E PARZIALI	5
3.1 MASCOLINIZZAZIONE COMPLETA NELLE PERSONE TRANSGENDER AFAB	5
3.1.1 <i>Effetti virilizzanti</i>	5
3.1.2 <i>Sicurezza del trattamento</i>	6
3.1.3 <i>Monitoraggio durante la terapia ormonale</i>	7
3.2 FEMMINILIZZAZIONE E DE-MASCOLINIZZAZIONE COMPLETA NELLE PERSONE TRANSGENDER AMAB	7
3.2.1 <i>Effetti femminilizzanti e de-mascolinizzanti</i>	8
3.2.2 <i>Sicurezza del trattamento</i>	8
3.2.3 <i>Monitoraggio durante la terapia ormonale</i>	9
3.3 PARZIALE MASCOLINIZZAZIONE E/O PARZIALE DE-FEMMINILIZZAZIONE NELLE PERSONE TRANSGENDER AFAB	10
3.4 PARZIALE DE-MASCOLINIZZAZIONE E/O PARZIALE FEMMINILIZZAZIONE NELLE PERSONE TRANSGENDER AMAB	10
4. ASPETTI EMERGENTI	11
4.1. PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ	11
4.2 CONTRACCEZIONE	12
4.2.1 <i>Contracezione nelle persone transgender AMAB</i>	12
4.2.2 <i>Contracezione nelle persone transgender AFAB</i>	12
BIBLIOGRAFIA	14

1. Cosa significa essere una persona transgender?

Con il termine Incongruenza di Genere (IG) si fa riferimento alla divergenza tra il genere percepito e quello assegnato alla nascita [1]. Qualora tale incongruenza sia associata a disagio o compromissione clinicamente significativa nell'ambito sociale, occupazionale o in altri importanti ambiti di funzionamento si parla di Disforia di Genere (DG) [2]. Viene utilizzato il termine *trans* per descrivere tutte quelle persone la cui identità di genere non è conforme, completamente o non completamente, permanentemente o non permanentemente, al genere assegnato alla nascita [3]. In particolare, una persona assegnata alla nascita a femmina (AFAB, *assigned female at birth*) sulla base del sesso somatico (ovvero sulla base delle caratteristiche dei genitali esterni alla nascita), può presentare un'identità di genere *non* femminile; si parlerà in tal caso di ragazzo/ uomo trans o, in un'accezione più attuale, di persona trans AFAB [3]. Viceversa, una persona assegnata alla nascita a maschio (AMAB, *assigned male at birth*) sulla base del suo sesso somatico, può presentare un'identità di genere *non* maschile; si parlerà in tal caso di ragazza/ donna trans o, in un'accezione più attuale, di persona trans AMAB [3]. Il termine *cisgender* è utilizzato per indicare tutte quelle persone in cui il genere assegnato alla nascita sia congruente con quello esperito.

Nella maggior parte degli studi che interessano la DG, spesso la distinzione che viene proposta dai vari autori non spazia oltre la dicotomia di genere. Dunque molto spesso viene ignorata l'esistenza di un'identità di genere non binaria [3]. Non tutti gli individui transgender infatti si collocano in un binarismo di genere, vale a dire non tutte per persone trans AMAB si identificano come donne né tutte le persone trans AFAB si identificano come uomini [4-7]. Quindi, non riconoscersi nel proprio sesso somatico non presuppone che un soggetto ricerchi o senta la necessità di un percorso di affermazione di genere atto a renderlo completamente congruente con il genere opposto. Tra l'estremo maschile e femminile si estrinsecano innumerevoli modalità di espressione di genere, che trascendono il dualismo biologico. Gli individui non binari (NB) si identificano con un genere né esclusivamente maschile né femminile e la loro identità di genere può trovare una collocazione oltre la dualità, rifiutando il binarismo di genere [8].

Diventa fondamentale, dunque, in un contesto così complesso ed eterogeneo, conoscere in modo più completo possibile le numerose declinazioni dell'identità di genere e acquisire consapevolezza rispetto ai possibili interventi di affermazione di genere affinché siano congruenti con le aspettative [7]. Pertanto, i professionisti che si occupano di salute transgender hanno il compito di supportare gli utenti nell'esplorare l'identità di genere e i cambiamenti corporei desiderati, al fine di garantire un approccio individualizzato durante il percorso di affermazione di genere [7]. Tale approccio personalizzato deve essere applicato anche alla terapia ormonale di affermazione di genere, che deve essere disegnata sulla base dei bisogni individuali.

2. Sospensione della pubertà atta ad esplorare l'identità di genere

La sospensione della pubertà tramite la somministrazione degli analoghi dell'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH α) riveste un ruolo prioritario nel supporto degli adolescenti con DG/IG

fornendo una finestra temporale in cui portare avanti una valutazione più approfondita dell'identità di genere di una persona [9-11]. Tale trattamento offre la possibilità di maturare una decisione più consapevole rispetto a un'eventuale futura affermazione di genere, limitando il disagio che deriva dalle modificazioni puberali congruenti con il genere assegnato alla nascita. I GnRHa consentono, infatti, di sospendere in maniera temporanea e completamente reversibile la produzione endogena di steroidi posticipando la pubertà [9-11]. In tal modo, l'adolescente con DG/IG potrà continuare a esplorare la propria identità di genere in maniera più serena e con una maggiore consapevolezza di sé anche rispetto alle scelte future. Infatti, il vissuto dell'inevitabilità dell'espressione naturale del proprio sesso biologico tende a intensificare la sofferenza secondaria a un'IG durante lo sviluppo puberale: per esempio, le ragazze transgender (AMAB) possono vivere con profondo distress l'abbassamento del timbro della voce o la crescita dei peli, mentre i ragazzi transgender (AFAB) possono provare intensa sofferenza alla comparsa del ciclo mestruale o per la crescita mammaria [11]. Tali cambiamenti possono compromettere gravemente il funzionamento psicologico di un adolescente, a volte con esiti letali [10-11]. In linea, un ulteriore beneficio della fase di valutazione estesa è la possibilità di prevenire cambiamenti fisici irreversibili della fase puberale qualora la DG dovesse persistere; sarà, infatti, possibile ottenere in età adulta caratteristiche fisiche più congruenti con la propria identità di genere ed evitare o limitare invasivi interventi chirurgici di affermazione di genere.

Tale trattamento è inoltre completamente reversibile: in qualunque momento venga sospeso, la pubertà riprenderà spontaneamente nella direzione del genere assegnato alla nascita. L'ormone rilasciante le gonadotropine, secreto a livello ipotalamico, contribuisce allo sviluppo dei caratteri sessuali primari e secondari, influenzando il rilascio delle gonadotropine a livello dell'ipofisi anteriore tramite una secrezione pulsatile. Le gonadotropine (LH e FSH) influenzano, a loro volta, la secrezione degli ormoni sessuali a livello gonadico (testosterone ed estradiolo). Nella DG in età evolutiva, la somministrazione cronica e continua dei GnRHa provoca, tramite un meccanismo completamente reversibile di desensibilizzazione ipotalamica, una diminuzione della secrezione ipofisaria delle gonadotropine e quindi dell'attività delle gonadi sia in senso riproduttivo che endocrino. Nei soggetti AFAB questo si traduce in amenorrea e arresto temporaneo dello sviluppo delle ghiandole mammarie, e nei soggetti AMAB in una riduzione del volume testicolare e della virilizzazione. Tra i GnRHa, il più utilizzato negli adolescenti con DG è la *triptorelina*, al dosaggio di 3,75 mg ogni 28 giorni [10-11].

In accordo con le linee guida dell'Endocrine Society [10], gli Standard of Care della World Professional Association for Transgender Health [9], nonché secondo le raccomandazioni delle principali società scientifiche nazionali dedicate [11], si può accedere al trattamento con GnRHa in presenza dei seguenti criteri:

1. quadro di DG secondo DSM-5;
2. sviluppo puberale allo stadio Tanner 2 o superiore;
3. incremento della DG con l'inizio dello sviluppo puberale;
4. assenza di psicopatologie associate potenzialmente interferenti con il percorso di affermazione di genere;

5. supporto psicologico e sociale durante il trattamento;
6. dimostrata comprensione degli esiti attesi e dei rischi e benefici del trattamento;
7. consenso e disponibilità a un adeguato supporto da parte dei genitori.

Durante la soppressione della pubertà, è raccomandato offrire un continuativo sostegno psicologico, nonché operare una valutazione trimestrale dei parametri antropometrici ed una valutazione annuale della densità minerale ossea, con l'obiettivo di monitorare i possibili eventi avversi sulla velocità di crescita e sull'accrescimento osseo [10-11].

In caso di persistenza della DG/IG e se soddisfatti specifici criteri, è possibile accedere alla terapia ormonale di affermazione di genere, ovvero all'induzione di una pubertà congruente con l'identità di genere, con dosi gradualmente crescenti di steroidi sessuali [10-11]. Tale fase rappresenta il primo step di un percorso medico di affermazione di genere, che può essere seguita o meno da eventuali interventi chirurgici di affermazione di genere a partire dai 18 anni.

3. Opzioni ormonali di affermazione di genere: de-/mascolinizzazione e de-/femminilizzazione complete e parziali

3.1 Mascolinizzazione completa nelle persone transgender AFAB

La terapia virilizzante nelle persone transgender AFAB è basata sulla somministrazione di testosterone (T). Sono attualmente disponibili diverse formulazioni di T, incluse le formulazioni parenterali (esteri del T o T undecanoato), nonché il T transdermico o orale [10-13]. Non sono state osservate ad oggi differenze rilevanti relative alla sicurezza ed efficacia tra le differenti formulazioni di T disponibili. Tuttavia, le formulazioni iniettive di esteri di T short-acting sono associate a significative fluttuazioni dei livelli di T, che possono determinare oscillazioni del tono dell'umore e un aumentato rischio di policitemia [13-15]. Diversamente, le formulazioni transdermiche o intramuscolari long-acting di T permettono di mantenere livelli più stabili e fisiologici di T. Il T orale non è generalmente indicato a causa della estrema variabilità di assorbimento orale, che rende necessarie multiple somministrazioni giornaliere.

Nel caso sia richiesta una virilizzazione completa in una persona trans AFAB in età adulta, la terapia ormonale deve seguire i principi della terapia sostitutiva dell'ipogonadismo maschile, ponendosi come obiettivo il raggiungimento di livelli adulti di T tipici dell'uomo cisgender (320 to 1000 ng/dl, or 11.1 to 34.7 nmol/l) [10].

Negli uomini trans AFAB che si sottopongono ad ovariectomia, il T deve essere continuato per tutta la vita al fine di evitare le possibili conseguenze dell'ipogonadismo, come l'osteoporosi, gli eventi cardiovascolari e il decadimento cognitivo.

3.1.1 Effetti virilizzanti

Le principali modificazioni a cui si assiste già dopo sei mesi di terapia nella persona AFAB adulta comprendono un abbassamento del timbro di voce, un ingrossamento del clitoride, un aumento

della massa e della forza muscolare, con riduzione della massa grassa e la scomparsa del ciclo mestruale, se ancora presente [16-18]. Riguardo agli effetti dermatologici, si osserva un incremento della distribuzione pilifera al volto e corporea con pattern tipicamente maschile, un incremento della produzione di sebo, con possibile comparsa di acne e - in soggetti geneticamente predisposti - di alopecia androgenetica [19]. L'amenorrea, con le implicazioni psicologiche positive associate, solitamente viene ottenuta da tre a diciotto mesi dopo l'inizio della terapia con T [19]. Un recente studio multicentrico europeo ha mostrato come il T transdermico sia associato a maggior probabilità di persistenza del sanguinamento vaginale se confrontato con il T undecanoato intramuscolo [20]. In caso di persistenza del ciclo mestruale, è possibile aggiungere un progestinico o, in alternativa, i GnRHa [10,12]. Altri effetti evidenti della terapia con T coinvolgono la sfera sessuale. È stato descritto un aumento del desiderio sessuale, eccitazione, fantasie sessuali e masturbazione dopo un anno dall'inizio del trattamento [21]. Inoltre è stato riportato una maggior facilità nel raggiungere l'orgasmo e maggior soddisfazione sessuale [21], nonché una significativa riduzione del distress sessuale [22].

3.1.2 Sicurezza del trattamento

Qualora sia richiesta una virilizzazione completa, è necessario raggiungere e mantenere i livelli di T nel range fisiologico tipico dell'uomo cisgender adulto non ipogonadico, al fine di evitare i possibili rischi di un eccesso (o deficit) di T [10,12]. Riguardo al profilo di sicurezza, la terapia con T determina un profilo lipidico maggiormente aterogeno, con incremento dei livelli di trigliceridi e di colesterolo LDL, nonché una riduzione del colesterolo HDL [23-26]. Ciò può associarsi ad un aumentato rischio cardiovascolare [26], sebbene una recente revisione sistematica della letteratura abbia mostrato come non possano essere tratte conclusioni definitive sul rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari a causa della bassa qualità delle evidenze disponibili [27]. Inoltre, i dati relativi agli outcomes cardiovascolari nelle persone transgender AFAB in età avanzata sono scarsi. Per tale ragione, sono necessari studi a lungo termine sulla sicurezza cardiovascolare del T. Uno studio recente ha mostrato un incremento dell'emoglobina e dell'ematocrito durante la terapia con T all'interno del range per le persone cisgender AMAB, con raggiungimento di un plateau dopo il primo anno di trattamento [15]. Rispetto alla salute ossea, la terapia con T può esercitare un effetto protettivo mediato dalla conversione periferica in estradiolo. La densità minerale ossea nelle persone AFAB prima di iniziare la terapia ormonale è generalmente nel range atteso per il genere assegnato alla nascita [28]. Non sembrano verificarsi cambiamenti rilevanti durante il trattamento con T, qualora sia assicurato un dosaggio e una compliance adeguati al trattamento [29]. Sono disponibili dati limitati sul rischio di fratture osteoporotiche nella popolazione trans AFAB. I dati disponibili relative al rischio oncologico nelle persone transgender AFAB mostrano un rischio e mortalità non dissimili alla popolazione generale [30-34]. È importante tuttavia che le persone transgender si sottopongano ai protocolli di screening raccomandati per la popolazione cisgender per tutti tessuti presenti [10,12].

3.1.3 Monitoraggio durante la terapia ormonale

Nelle persone trans AFAB è raccomandato un monitoraggio periodico dopo l'inizio della terapia con T, ogni tre mesi nel primo anno e, successivamente, ogni 6-12 mesi [10,12]. Il monitoraggio ha un duplice obiettivo: l'identificazione di possibili effetti collaterali del trattamento e la valutazione dell'adeguatezza delle modificazioni corporee desiderate. Il monitoraggio più rilevante in corso di terapia con T è rappresentato dalla valutazione dei livelli di emoglobina ed ematocrito, a causa dell'aumentato rischio di eritrocitosi associato. Inoltre, il profilo lipidico, il peso, la circonferenza vita e la pressione arteriosa devono essere regolarmente valutati. La densitometria ossea deve essere effettuata prima di iniziare la terapia con T solo in presenza di fattori di rischio rilevanti per osteoporosi (fumo, eccesso di consumo alcolico, familiarità per osteoporosi o fratture, terapia con glucocorticoidi o anoressia nervosa) e dopo la gonadectomia in caso di scarsa compliance al trattamento [10,12]. Come precedentemente riportato, lo screening oncologico è raccomandato per tutti i tessuti presenti secondo le linee guida attualmente disponibili per la popolazione cisgender.

3.2 Femminilizzazione e de-mascolinizzazione completa nelle persone transgender AMAB

Nelle persone transgender AMAB, gli estrogeni sono necessari per indurre le caratteristiche femminili sessuali secondarie. In considerazione dell'aumentato rischio tromboembolico e cardiovascolare associato all'etinilestradiolo, le linee guida attuali raccomandano l'utilizzo, al suo posto, dell'estradiolo [10,12]. Riguardo alle opzioni di estrogeni, sono attualmente disponibili l'estradiolo orale micronizzato esterificato (valerato) o il 17 β -estradiolo transdermico. Le formulazioni transdermiche (cerotti o gel) evitano l'effetto di primo passaggio epatico, con riduzione del rischio protrombotico. Per tale ragione, i composti transdermici sono preferibili per le persone a maggior rischio tromboembolico (età \geq 40 anni, fumo, obesità, patologia epatica, diabete mellito con complicazioni). Nel caso in cui sia desiderata una femminilizzazione completa, gli estrogeni devono essere prescritti in età adulta ad un dosaggio da due a tre volte superiore delle dosi raccomandate nella terapia sostitutiva delle donne cisgender in post-menopausa. L'obiettivo del trattamento deve essere quello di raggiungere e mantenere livelli di estradiolo e T nel normale range per la donna cisgender in età fertile (100 to 200 pg/ml e 50 ng/dl, rispettivamente) [10].

Sono numerose le molecole disponibili per ottenere una completa de-mascolinizzazione. Tra queste, la più utilizzata in Europa è rappresentata dal ciproterone acetato (CPA). Il CPA è un composto progestinico con un effetto centrale e periferico anti-androgenico. Il suo utilizzo è stato descritto associato a un'incrementata incidenza di meningiomi multifocali e iper-prolattinemia [35-40]. In accordo con un recente studio europeo multicentrico, è stato dimostrato che una dose di 10 mg/die è efficace – in modo non dissimile da quanto lo siano 50 mg/die - nell'ottenere livelli di T tipici di una donna cisgender in età fertile e si associa a scarsi minor indesiderati, incluso un non aumentato rischio di meningioma [40]. Tra le terapie anti-androgeniche, anche i GnRHa possono essere considerati una valida alternativa in virtù della loro efficacia e del loro profilo di sicurezza. Inoltre, i GnRHa mostrano un profilo lipidico migliore rispetto al CPA [41]. Lo spironolattone (100-300 mg/die) è un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi con proprietà anti-androgeniche,

frequentemente utilizzato negli Stati Uniti, dove il CPA non è disponibile. Lo spironolattone, al dosaggio di 200 mg/die, è risultato efficace nel ridurre i livelli di T nel range delle donne cisgender [42]. Il suo utilizzo è tuttavia limitato per il rischio di iperpotassiemia, ipotensione e sanguinamento gastrointestinale [43].

Gli antagonisti periferici del recettore androgenico, come la flutamide (50-75 mg/die) o la bicalutamide (25-50 mg/die) non sono raccomandati nelle persone transgender AMAB, a causa dell'assenza di dati relative alla loro efficacia e al rischio di epatotossicità descritto nelle persone cisgender [44].

3.2.1 Effetti femminilizzanti e de-mascolinizzanti

Le modifiche corporee che si verificano nei primi mesi di trattamento includono effetti dermatologici, quali la riduzione della distribuzione pilifera corporea e al volto – sebbene spesso non soddisfacente – e una riduzione della produzione sebacea [18]. Durante il primo anno di trattamento, si verifica una modificazione della composizione corporea, con un incremento della massa grassa, in particolare nelle regioni ginoidi e una riduzione della massa magra, in linea con una composizione corporea più tipicamente femminile [45]. La crescita mammaria diventa significativa dopo sei mesi di trattamento e raggiunge un massimo dopo due anni dall'inizio della terapia femminilizzante [18]. L'incremento dello sviluppo mammario correla in modo significativo con una riduzione dell'insoddisfazione corporea [18], tuttavia meno del 20% delle persone transgender AMAB raggiunge uno stadio Tanner 4-5 dopo due anni di terapia ormonale [18]. Ciò spiega perché circa il 60% delle persone trans AMAB richiede la mastoplastica additiva. In considerazione della mancanza di dati a supporto di un eventuale effetto benefico dei progestinici sull'incremento mammario e del potenziale aumentato rischio cardiovascolare ad essi associato, il loro utilizzo non è raccomandato nel processo di femminilizzazione [47-48]. Il volume testicolare si riduce approssimativamente del 60% dopo due anni dall'inizio della terapia ormonale e si ha una riduzione delle erezioni spontanee [18]. Il timbro della voce non si modifica nelle persone trans AMAB in terapia ormonale in età adulta. Riguardo alla sessualità, la terapia ormonale nelle persone AMAB è associata a una riduzione transitoria del desiderio sessuale nei primi 3-6 mesi del trattamento [21], mentre il benessere sessuale incrementa nel medio termine e il distress sessuale si riduce significativamente, verosimilmente per il miglioramento dell'insoddisfazione corporea [22].

3.2.2 Sicurezza del trattamento

La terapia ormonale nelle persone transgender AMAB è associata a modifiche favorevoli del profilo lipidico, un incremento delle concentrazioni del colesterolo HDL e una riduzione del colesterolo LDL [24-26]. Una recente metanalisi ha riscontrato delle modificazioni dei livelli di trigliceridi, significativamente maggiori nelle persone AMAB dopo 24 mesi di terapia ormonale [27]. Alcune criticità sono emerse relativamente al trattamento femminilizzante e de-mascolinizzante sui possibili outcomes cardiovascolari. Uno studio condotto in Belgio, su un campione di oltre 200 persone transgender, ha mostrato un tasso maggiore di infarto del miocardio, trombosi venosa ed

eventi cerebrovascolari nella popolazione transgender AMAB in terapia ormonale se confrontata con gli uomini e le donne cisgender [50]. Un altro studio ha riportato un'aumentata incidenza di ictus ischemico nelle persone trans AMAB rispetto alle persone cisgender, mentre il rischio di infarto del miocardio è risultato maggiore nelle persone AMAB rispetto alle persone cisgender AFAB, ma non diverso da quello riscontrato nelle persone cisgender AMAB [51,52].

Inoltre, è noto che gli estrogeni hanno un effetto pro-trombotico. L'incidenza di eventi tromboembolici nelle persone transgender AMAB in terapia femminilizzante è di 2.3 per 1000 persone/anno [53]. Tuttavia, il precedente utilizzo di etinilestradiolo può sovrastimare i tassi di eventi tromboembolici riscontrati. Inoltre, la terapia ormonale effettuata sotto monitoraggio specialistico deve essere considerata sicuramente più sicura se confrontata con la terapia auto-prescritta.

Le persone trans AMAB prima di iniziare la terapia ormonale presentano una densità minerale ossea inferiore se confrontate con gli uomini cisgender di pari età [28]. È stato ipotizzato che ciò sia secondario a una minor attività fisica all'esterno - per il disagio relativo all'immagine corporea - con conseguenti ridotti livelli di vitamina D3 [28]. La terapia con estrogeni nelle persone AMAB è associata a un incremento della densità minerale ossea, in particolare a livello della colonna lombare [54-56]. Tuttavia, non sono disponibili dati di follow-up a lungo termine relative al rischio di frattura nelle persone transgender in terapia ormonale.

Riguardo al rischio oncologico, gli estrogeni e i progestinici possono rivestire un ruolo nella patogenesi di alcuni tumori cerebrali. Poiché gli estrogeni possono stimolare la crescita delle cellule lattotrope, un incrementato rischio di prolattinoma è riportato nelle persone AMAB [57]. Per tale ragione, le linee guida raccomandano un monitoraggio periodico dei livelli di prolattina, sebbene un incremento moderato durante la terapia con estrogeni è atteso e in genere non allarmante [10]. Inoltre, un aumentato rischio di meningioma è stato riportato nelle persone AMAB confrontate con le persone cisgender AFAB [52] come effetto della terapia con CPA. Per tale ragione, è raccomandata la sospensione del CPA dopo una eventuale chirurgia di affermazione di genere, nonché l'utilizzo di un dosaggio contenuto (< 50 mg/die) nel caso della necessità di un trattamento prolungato [34,40]. I tassi di incidenza di tumori ormono-sensibili, come quello mammario e prostatico, sembrano bassi nelle persone transgender AMAB. Un ampio studio ha riportato un'incidenza non incrementata nelle persone trans AMAB confrontate con le donne cisgender [58]. Un altro studio condotto negli Stati Uniti non ha mostrato incrementato rischio oncologico nelle persone AMAB transgender confrontato con le donne cisgender, mentre un aumentato rischio di carcinoma mammario è riportato rispetto agli uomini cisgender [59].

3.2.3 Monitoraggio durante la terapia ormonale

Come precedentemente riportato, un monitoraggio periodico è raccomandato anche nelle persone transgender AMAB dopo l'inizio della terapia femminilizzante e de-mascolinizzante, ogni 3-4 mesi nel primo anno e successivamente ogni 6-12 mesi [10]. Il fine è di monitorare che le modifiche corporee ottenute siano appropriate alle richieste dell'utente e l'eventuale comparsa di effetti

indesiderati. I livelli di T e di estradiolo devono essere valutati ogni tre mesi, modificando la terapia con l'obiettivo di raggiungere e mantenere livelli plasmatici appropriati per una femminilizzazione e de-mascolinizzazione completa. In caso sia somministrato lo spironolattone, è necessario effettuare un monitoraggio degli elettroliti plasmatici ogni tre mesi il primo anno e, successivamente, annualmente [10,34]. Le persone AMAB in terapia ormonale devono sottoporsi ai programmi di screening oncologico per tutti i tessuti presenti in accordo con le linee guida per le persone transgender. La densitometria minerale ossea deve essere effettuata prima di iniziare la terapia ormonale solo nelle persone che presentano fattori di rischio per osteoporosi, mentre per le persone a basso rischio deve essere effettuata dopo i 60 anni [10-11].

3.3 Parziale masculinizzazione e/o parziale de-femminilizzazione nelle persone transgender AFAB

Alcune persone transgender AFAB possono desiderare solo una masculinizzazione parziale. In questo caso, il dosaggio del T può essere aggiustato o possono essere aggiunti al T altri composti al fine di modularne gli effetti fisici [7,12]. In particolare, il T può essere prescritto a dosaggi ridotti, senza raggiungere i livelli maschili fisiologici per gli uomini adulti cisgender, sebbene la sicurezza sul profilo metabolico e osseo non è ad oggi nota. Nel caso in cui gli effetti desiderati siano rappresentati da una modificazione della composizione corporea e un abbassamento del timbro della voce, ma non sia necessario per il benessere del soggetto l'ottenimento di una distribuzione pilifera maschile, in aggiunta al T possono essere prescritti gli inibitori della 5 α -riduttasi [7,12]. Riducendo, infatti, i livelli di 5 α -diidrotestosterone (DHT) tramite l'inibizione della 5 α -riduttasi di tipo 1, la finasteride (1 mg/d) è per esempio efficace nel trattamento dell'alopecia androgenetica e dell'irsutismo [60,61]. Altre opzioni, oltre all'utilizzo degli inibitori della 5 α -riduttasi sono rappresentati dalla depilazione definitiva o dalla eflornitina [60]. Nelle persone trans AFAB che desiderano invece una distribuzione pilifera maschile con limitati effetti sulle forme corporea, può essere suggerito l'utilizzo di minoxidil topico in aggiunta alla terapia con T a dosaggi variabili [62]. Dosaggi bassi di T non sono in grado di interrompere il ciclo mestruale. Per tale tal fine, ovvero quando è richiesta una virilizzazione parziale e una concomitante induzione di amenorrea, è possibile utilizzare progestinici, GnRHa, un dispositivo intrauterino contenente progesterone o ricorrere all'ablazione endometriale [7,12,63].

3.4 Parziale de-mascolinizzazione e/o parziale femminilizzazione nelle persone transgender AMAB

Alcune persone trans AMAB possono desiderare una femminilizzazione in assenza di de-mascolinizzazione oppure in associazione a una de-mascolinizzazione parziale. In questo caso, l'endocrinologo può associare a una terapia con estrogeni, atta alla completa femminilizzazione, dosaggi più bassi di CPA (come 10 mg a giorni alterni) [7,11]. Se invece la persona necessita, per rendere il proprio corpo maggiormente congruente con l'identità di genere, una de-mascolinizzazione completa, ma non desidera una femminilizzazione o ne desidera solo una parziale, può essere proposta una terapia a base di soli antiandrogeni. Sebbene non siano disponibili

dati a lungo termine sulla sicurezza di tale trattamento, la maggior criticità di tale approccio sembra essere rappresentata dalla possibile riduzione della densità minerale ossea dovuta alla deprivazione estrogenica [64]. Al fine di prevenire ciò, può essere discussa con l'utente la possibilità di somministrare basse dosi di estrogeni o l'utilizzo di modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM) [7]. Altre opzioni terapeutiche per indurre caratteristiche femminili o ridurre quelle maschili possono essere discusse con i/le pazienti, come la depilazione definitiva, la mastoplastica additiva o il lipofilling.

4. Aspetti emergenti

4.1. Preservazione della fertilità

Attualmente sono disponibili diverse possibilità per la preservazione della fertilità che devono essere discusse in modo approfondito con i propri sanitari prima di iniziare il percorso di affermazione di genere [65-67]. Nelle persone con IG/DG che decidono di sottoporsi al trattamento chirurgico di affermazione di genere, che può prevedere l'orchietomia bilaterale (asportazione dei testicoli) e la istero-annessiectomia (asportazione di utero e ovaie), viene compromessa in modo irreversibile la fertilità. Anche la terapia ormonale affermativa di genere può compromettere la fertilità e la capacità riproduttiva. Per quanto si rendano necessari ulteriori studi, una terapia protratta con T o con estrogeni potrebbe compromettere definitivamente la spermatogenesi e l'ovulazione, anche dopo la cessazione della terapia stessa. In particolare, numerose società scientifiche incluse l'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), l'American Society of Reproductive Medicine (ASRM) e l'Endocrine Society, raccomandano di informare adeguatamente i giovani soggetti che iniziano il percorso di affermazione di genere ormonale e chirurgico [12]. Alle persone transgender AMAB può essere proposta la crioconservazione degli spermatozoi, da effettuare possibilmente prima dell'inizio della terapia ormonale con estrogeni e/o antiandrogeni, in modo da evitare possibili conseguenze di quest'ultima sulla fertilità [65]. Tuttavia, è possibile effettuare questa procedura anche dopo l'inizio della terapia ormonale; in questo caso si rende necessaria la sospensione della stessa per almeno tre mesi, sebbene la qualità del materiale biologico conservato potrebbe essere compromessa dalla terapia. La raccolta degli spermatozoi può essere effettuata tramite masturbazione in strutture dedicate ove sia disponibile una banca del seme. Qualora la masturbazione sia fonte di intenso disagio o per altre ragioni non sia praticabile, il seme può essere raccolto a seguito di una stimolazione vibratoria sulla superficie del pene (vibromassaggio). In alternativa, può essere eseguita un'aspirazione, mediante ago, degli spermatozoi dal testicolo o una estrazione chirurgica degli spermatozoi tramite una piccola incisione sul testicolo. Infine, il potenziale riproduttivo può essere preservato mediante la crioconservazione del tessuto testicolare ottenuto al momento dell'intervento chirurgico di orchietomia bilaterale. Per quanto riguarda le persone transgender AFAB, può essere proposta la crioconservazione degli ovociti [68]. Tale procedura necessita di controlli ginecologici ripetuti nel tempo e di un trattamento ormonale che stimola la produzione di ormoni femminili, al fine di aumentare il numero degli

ovociti. Questi ultimi vengono successivamente prelevati per via transvaginale (attraverso un ago che tramite la vagina raggiunge le ovaie) in sedazione profonda (si rende necessaria quindi la presenza di un anestesista). Un'altra possibilità è la crioconservazione del tessuto ovarico che richiede un intervento chirurgico; il tessuto ovarico può essere ottenuto al momento dell'intervento di istero-annessiectomia oppure anche indipendentemente da questo. Studi preliminari suggeriscono che la riuscita di queste procedure è soddisfacente anche nel caso in cui la terapia con T sia già stata iniziata. Dal tessuto ovarico prelevato e crioconservato è teoricamente possibile indurre la maturazione degli ovociti. Tale procedura ad oggi si è dimostrata efficace solo in seguito a reimpianto del tessuto ovarico nel braccio o nella pelvi del soggetto stesso; ciò implica tuttavia la ripresa della produzione di ormoni femminili che può essere fonte di sofferenza.

I gameti crioconservati (ovociti o spermatozoi) possono essere impiegati con l'ausilio di tecniche di riproduzione assistita per indurre una gravidanza. È fondamentale essere informati che la crioconservazione dei gameti femminili (ovociti) necessita di una procedura medica (tra cui una stimolazione ormonale), che, come tale, può essere associata a rischi per la salute. Va precisato che la normativa italiana in tema (Legge n. 40/2004) consente l'accesso alla procreazione medicalmente assistita (PMA) soltanto a coppie coniugate o conviventi di sesso diverso. Ciò significa che i singoli individui e le coppie omosessuali sono escluse dall'accesso a tale trattamento.

4.2 Contraccezione

4.2.1 Contraccezione nelle persone transgender AMAB

Per quanto sia verosimile che la terapia con estrogeni e antiandrogeni possa compromettere la spermatogenesi, non si può escludere che, tramite un rapporto penetrativo vaginale con una persona con apparato riproduttivo femminile funzionante, venga indotta una gravidanza [69]. Per tale ragione, qualora ciò non sia desiderato, è raccomandato l'utilizzo di un metodo contraccettivo (condom) nel caso in cui si abbiano rapporti penetrativi vaginali. In alternativa, si può chiedere all'eventuale partner AFAB l'utilizzo un metodo contraccettivo alternativo, quali la pillola contraccettiva, l'impianto sottocutaneo o un dispositivo intrauterino. L'utilizzo del condom, a differenza dei metodi contraccettivi sopra descritti, è utile anche nella prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse. Tuttavia, il suo utilizzo può risultare difficile per una donna transgender che assume una terapia ormonale di affermazione di genere, a causa della possibile riduzione della tumescenza (erezione incompleta).

4.2.2 Contraccezione nelle persone transgender AFAB

Mentre le procedure chirurgiche sugli organi genitali (isterectomia e/o annessiectomia bilaterale) determinano una perdita permanente della fertilità, i trattamenti ormonali per l'affermazione di genere causano variabili ma verosimilmente reversibili riduzioni della capacità riproduttiva [68]. Sebbene il T determini generalmente amenorrea, ciò non significa assenza di ovulazione e, pertanto,

permane un rischio di gravidanza. Rari casi di gravidanza indesiderata sono riportati in corso di assunzione di ormoni mascolinizzanti, per cui il trattamento con T non può essere considerato una valida ed efficace opzione contraccettiva, oltre a presentare effetti teratogeni sul feto.

Il T non rappresenta una controindicazione a nessun tipo di contraccettazione ormonale. Tuttavia non abbiamo informazioni in merito alla migliore opzione contraccettiva nella popolazione che assume tale ormone, così come non sappiamo se alcuni effetti possano essere mantenuti, amplificati o ridotti quando i contraccettivi sono assunti insieme al T. Ogni metodo presenta alcuni vantaggi e alcuni svantaggi, pertanto la scelta del contraccettivo deve essere discussa con il medico e personalizzata sulla base delle preferenze e delle esigenze della persona interessata.

Di seguito illustriamo alcune opzioni contraccettive con i possibili vantaggi e svantaggi di ciascuna formulazione nella popolazione transgender.

Impianto sottocutaneo

Tale impianto, contenente 68 mg di Etonogestrel, viene inserito in sede sottocutanea nella parte superiore del braccio. I vantaggi sono i seguenti: (i) non contiene estrogeni, comunemente considerati gli ormoni femminili che più contrastano l'effetto mascolinizzante del T; (ii) può rimanere in sede per tre anni; (iii) è il metodo contraccettivo più efficace per la prevenzione della gravidanza; (iv) il modesto effetto androgenico dell'ormone contenuto nel dispositivo può agire in sinergia con la terapia con T o comunque non la contrasta; (v) non richiede nessun coinvolgimento dell'apparato genitale per il posizionamento. Riguardo agli svantaggi, è opportuno ricordare che: (i) è una procedura di inserimento che richiede somministrazione di anestesia locale; (ii) è possibile un persistente e irregolare sanguinamento genitale, verosimilmente limitato in caso di concomitante utilizzo di T

Dispositivi intrauterini

Si tratta di un dispositivo a forma di T che viene inserito nell'utero. A seconda della tipologia può contenere rame o argento o una piccola quantità di ormone progestinico (levonorgestrel). Viene inserito dentro l'utero e può rimanere in sede per un numero variabile di anni (da tre a 10 anni). I vantaggi di tale opzione sono i seguenti: (i) non contiene estrogeni, comunemente considerati gli ormoni femminili che più contrastano l'effetto mascolinizzante del T; (ii) una volta posizionato dentro l'utero può rimanere in sede dai tre a 10 anni, senza più necessità di ricordarsene; (iii) è fra i metodi contraccettivi più efficace per la prevenzione della gravidanza; (iv) il levonorgestrel ha effetto androgenico e può agire in sinergia con la terapia con T o comunque non la contrasta. Gli svantaggi sono i seguenti: (i) il posizionamento di tali dispositivi rende necessaria una procedura ginecologica che può essere vissuta come invasiva e esacerbare la DG; (ii) possibili sanguinamenti e dolore all'inserimento e post-inserimento; (iii) il dispositivo intrauterino contenente rame può determinare un aumento del flusso mestruale.

Pillola contraccettiva contenente solo progestinico

Tale opzione, contenente desogestrel o drospirenone, da assumere per via orale, presenta i seguenti vantaggi per la popolazione transgender: (i) non contiene estrogeni, comunemente considerati gli ormoni femminili che più contrastano l'effetto mascolinizzante del T; (ii) assunzione per via orale; (iii) minimo effetto androgenico del desogestrel che può quindi agire in sinergia con la terapia con T o comunque non la contrasta (iv) non è necessaria alcuna procedura ginecologica. Gli svantaggi sono i seguenti: (i) necessita di assunzione giornaliera; (ii) il controllo delle perdite ematiche genitali raggiunto con questo metodo potrebbe essere subottimale, anche se non abbiamo informazioni sull'assunzione contemporanea con T; (iii) possibile riduzione di efficacia in caso di disturbi gastro-intestinali (diarrea) o assunzione concomitante di alcuni farmaci; (iv) possibile aumento della DG.

Pillola contraccettiva contenente estroprogestinico

Tale opzione presenta i seguenti vantaggi: (i) assunzione per via orale; (ii) buon controllo del sanguinamento genitale, soprattutto quando assunta senza interruzioni; (iii) non è necessaria alcuna procedura ginecologica. Gli svantaggi sono i seguenti: (i) contiene estrogeno che può interferire con l'effetto mascolinizzante del T; (ii) necessita di assunzione giornaliera; (iii) seppur modesto, determina un aumento del rischio tromboembolico; (iv) possibile tensione mammaria; (v) possibile riduzione di efficacia in caso di disturbi gastro-intestinali o assunzione concomitante di alcuni farmaci; (vi) possibile aumento della DG.

Anello vaginale

Si tratta di un dispositivo a forma di anello fatto che viene posizionato in vagina e rilascia estrogeni e progestinico (etongestrel). Tale opzione presenta i seguenti vantaggi: (i) offre un buon controllo del sanguinamento genitale; (ii) rimane in sede per tre settimane. Gli svantaggi sono i seguenti: (i) contiene etinilestradiolo, che può interferire con l'effetto mascolinizzante del T; (ii) necessita inserimento e rimozione dalla vagina; (iii) seppur modesto, determina un aumento del rischio tromboembolico; (iv) possibile tensione mammaria; (v) possibile riduzione di efficacia in caso di assunzione concomitante di alcuni farmaci; (vi) possibile aumento della DG.

Bibliografia

1. WHO (1992) The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, Geneva
2. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5 edn. DSM-5, Washington, DC
3. T'Sjoen G, Arcelus J, De Vries ALC, Fisher AD, Nieder TO, Özer M, Motmans J. European Society for Sexual Medicine Position Statement "Assessment and Hormonal Management in Adolescent and Adult Trans People, With Attention for Sexual Function and Satisfaction". J Sex Med. 2020; 17:570-584
4. Arcelus J, Bouman WP. Language and terminology. In The Transgender Handbook: A Guide for Transgender People, Their Families and Professionals; Bouman WP, Arcelus J, Eds.; Nova: New York, NY, USA, 2017.

5. Koehler A, Eyssel J, Nieder TO. Genders and Individual Treatment Progress in (Non-) Binary Trans Individuals. *J Sex Med.* 2018; 15(1):102-113.
6. Romani A, Mazzoli F, Ristori J, Cocchetti C, Cassioli E, Castellini G, Mosconi M, Meriggiola MC, Gualdi S, Giovanardi G, Lingiardi V, Vignozzi L, Maggi M, Fisher AD. Psychological Wellbeing and Perceived Social Acceptance in Gender Diverse Individuals. *J Sex Med.* 2021; 18(11):1933-1944.
7. Cocchetti C, Ristori J, Romani A, Maggi M, Fisher AD. Hormonal Treatment Strategies Tailored to Non-Binary Transgender Individuals. *J Clin Med.* 2020; 26;9(6):1609.
8. Monro, S, Non-binary and genderqueer: An overview of the field. *Int J Transgenderism.* 2019; 20(2-3): 126–131
9. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuypere G, Feldman J, Fraser L, Green J, Knudson G, Meyer WJ, Monstrey S. Standards of care for the health of transsexual, transgender and gender-nonconforming people, version 7. *Int. J. Transgenderism* 2012, 13, 165–232.
10. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, Rosenthal SM, Safer JD, Tangpricha V, T'Sjoen GG. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017, 1;102(11):3869-3903.
11. Fisher AD, Ristori J, Bandini E, Giordano S, Mosconi M, Jannini EA; Greggio NA; Godano A; Manieri C, Meriggiola C, Ricca V. Maggi M- Medical treatment in gender dysphoric adolescents endorsed by SIAMS–SIE–SIEDP–ONIG. *J Endocrinol Invest.* 2014, 37:675–687
12. Fisher AD, Senofonte G, Cocchetti C, Guercio G, Lingiardi V, Meriggiola MC, Mosconi M, Motta G, Ristori J, Speranza AM, Pierdominici M, Maggi M, Corona G, Lombardo F. SIGIS-SIAMS-SIE position statement of gender affirming hormonal treatment in transgender and non-binary people. *J Endocrinol Invest.* 2021 Oct 22. doi: 10.1007/s40618-021-01694-2.
13. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. *Endocrinology of Transgender Medicine.* *Endocr Rev.* 2019; 1;40(1):97-117.
14. Pelusi C, Costantino A, Martelli V et al. Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. *J Sex Med.* 2014; 11(12):3002-11.
15. Defreyne J, Vantomme B, Van Caenegem E et al. Prospective evaluation of hematocrit in gender-affirming hormone treatment: results from European Network for the Investigation of Gender Incongruence. *Andrology.* 2018; 6(3):446-454.
16. Meriggiola MC, Armillotta F, Costantino A et al. Effects of Testosterone Undecanoate Administered Alone or in Combination with Letrozole or Dutasteride in Female to Male Transsexuals. *J Sex Med.* 2008; 5(10):2442–53.
17. Irwig MS, Childs K, Hancock AB. Effects of testosterone on the transgender male voice, *Andrology.* 2017; 5(1):107-112.
18. Fisher AD, Castellini G, Ristori J et al. Cross-sex hormone treatment and psychobiological changes in transsexual persons: two-year follow-up data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(11):4260–9.
19. Wierckx K, Van de Peer F, Verhaeghe E et al. Short- and long-term clinical skin effects of testosterone treatment in trans men. *J Sex Med.* 2014; 11(1):222–9.

20. Defreyne J, Vanwonderghem Y, Collet S et al. Vaginal bleeding and spotting in transgender men after initiation of testosterone therapy: A prospective cohort study (ENIGI) *Int J Transgend Health*. 2020; 12;21(2):163-175.
21. Defreyne J, Elaut E, Kreukels B et al. Sexual desire changes in transgender individuals upon initiation of hormone treatment: results from the Investigation of Gender Incongruence. *J Sex Med*. 2020; 17(4):812-825.
22. Ristori J, Cocchetti C, Castellini G et al. Hormonal Treatment Effect on Sexual Distress in Transgender Persons: 2-Year Follow-Up Data. *J Sex Med*. 2020; 17(1):142-151.
23. Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH et al. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72(1):1–10.
24. Berra M, Armillotta, L, D'Emidio F et al. Testosterone decreases adiponectin levels in female to male transsexuals. *Asian J Androl*. 2006; 8(6):725-9.
25. Van Velzen DM, Paldino AI, Klaver M et al. Cardiometabolic Effects of Testosterone in Transmen and Estrogen Plus Cyproterone Acetate in Transwomen, *J Clin Endocrinol Metabol*. 2019; 104(6):1937-1947.
26. Cocchetti C, Castellini G, IacuanIELLO D et al. Does gender-affirming hormonal treatment affect 30-year cardiovascular risk in transgender persons? A two-year prospective European study (ENIGI). *J Sex Med*. 2021:S1743-6095(21)00234-4.
27. Maraka S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts CJ, Nippoldt TB, Prokop LJ, Murad MH. Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(11):3914-3923.
28. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y 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*. 2015; 172(2):163–171.
29. Van Kesteren P, Lips P, Gooren LJG et al. Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 48(3):347–354.
30. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, Johansson AL, Langstrom N, Landen M. Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden. *PLoS One* 2011; 6:e16885.
31. Wierckx K, Elaut E, Declercq E, Heylens G, De Cuypere G, Taes Y, Kaufman JM, T'Sjoen G. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:471-478.
32. Gooren LJ, van Trotsenburg MA, Giltay EJ, van Diest PJ. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. *J Sex Med* 2013; 10:3129-3134.
33. Van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:337-342.
34. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LJ. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J*

Endocrinol 2011; 164:635-642.

35. Kim JH, Yoo BW, Yang WJ. Hepatic failure induced by cyproterone acetate: A case report and literature review. *Can Urol Assoc J*. 2014; 8 (5-6): E458-61.
36. Millet N, Longworth J, Arcelus J. Prevalence of anxiety symptoms and disorders in the transgender population: a systematic review of the literature. *Int J Transgenderism*. 2016; <https://doi:10.1080/18182738.2016.1191111>.
37. Defreyne J, Nota N, Pereira C et al. Transient elevated serum prolactin in trans women is caused by cyproterone acetate treatment. *LGBT Health*. 2017;4(5):328–33.
38. Mancini I, Rotilio A, Coati I et al. Presentation of a meningioma intranswoman after nine years of cyproterone acetate and estradiol intake: case report and literature review. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34(6):456-459.
39. Ter Wengel PV, Martin E, Gooren L et al. Meningiomas in three male-to-female transgender subjects using oestrogens/progestogens and review of the literature. *Andrologia* 2016; 48:1130–7.
40. Kuijpers SME, Wiepjes CM, Conemans EB, Fisher AD, T'Sjoen G, den Heijer M. Toward a Lowest Effective Dose of Cyproterone Acetate in Trans Women: Results from the ENIGI Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep 27;106(10):e3936-e3945.
41. Gava G, Mancini I, Alvisi S et al. A comparison of 5-year administration of cyproterone acetate or leuprolide acetate in combination with estradiol in transwomen. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(6):561-569.
42. Liang JJ; Jolly D, Chan KJ, Safer JD. Testosterone levels achieved by medically treated transgender women in a United States endocrinology clinic cohort. *Endocr. Pract.* 2018, 24, 135–142.
43. Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, Dall M, Andries A, Andersen BS, Hansen JM, Andersen M, Hallas J. Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: A population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008, 66, 294–299.
44. Giorgetti R, di Muzio M, Giorgetti A, Girolami D, Borgia L, Tagliabracci A. Flutamide-induced hepatotoxicity: Ethical and scientific issues. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21, 69–77.
45. Klaver M, de Blok CJM, Wiepjes CM et al. Changes in regional body fat, lean body mass and body shape in trans persons using cross-sex hormonal therapy: results from a multicenter prospective study. *Eur J Endocrinol*.;178(2):163–171.
46. Meyer WJ, 3rd, Webb A, Stuart CA, Finkelstein JW, Lawrence B, Walker PA. Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study. *Arch Sex Behav* 1986; 15:121-138.
47. Prior JC. Progesterone is important for transgender women’s therapy—applying evidence for the benefits of progesterone in ciswomen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;1;104(4):1181-1186.
48. Jain J, Kwan D, Forcier M. Medroxyprogesterone acetate in gender-affirming therapy for transwomen: results from a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(11): 5148–5156.
49. Bultynck C, Pas C, Defreyne J et al. Self-perception of voice in transgender persons during cross-sex hormone therapy. *Laryngoscope*. 2017;127(12):2796-2804.

50. Wierckx K, Elaut E, Declercq E, Heylens G, De Cuypere G, Taes Y, Kaufman JM, T'Sjoen G. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2013 Sep 13;169(4):471-8.
51. Getahun D, Nash R, Flanders WD et al. Cross-sex Hormones and Acute Cardiovascular Events in Transgender Persons: A Cohort Study *Ann Intern Med*. 2018;169(4):205-213.
52. Alzahrani T, Nguyen T, Ryan A et al. Cardiovascular Disease Risk Factors and Myocardial Infarction in the Transgender Population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(4):e005597.
53. Khan J, Schmidt RL, Spittal MJ, Goldstein Z, Smock KJ, Greene DN. Venous Thrombotic Risk in Transgender Women Undergoing Estrogen Therapy: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Chem*. 2019 Jan;65(1):57-66.
54. Wiepjes CM, Vlot MC, Klaver M, et al. Bone mineral density increases in trans persons after 1 year of hormonal treatment: a multicenter prospective observational study. *J Bone Miner Res*. 2017; 32:1252-1260.
55. Singh-Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R et al. Effect of Sex Steroids on the Bone Health of Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102:3904-3913.
56. Rothman MS and Iwamoto SJ. Bone Health in the Transgender Population. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2019; 17(2):77-85.
57. Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM et al. The occurrence of benign brain tumours in transgender individuals during cross-sex hormone treatment. *Brain*. 2017; 141 (7): 2047–2054.
58. Brown GR, Jones KT. Incidence of breast cancer in a cohort of 5,135 transgender veterans. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 149:191-198.
59. Silverberg MJ, Nash R, Becerra-Culqui TA, Cromwell L, Getahun D, Hunkeler E, Lash TL, Millman A, Quinn VP, Robinson B, Roblin D, Slovis J, Tangpricha V, Goodman M. Cohort study of cancer risk among insured transgender people. *Ann Epidemiol*. 2017; 27:499-501.
60. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103, 1233–1257.
61. Unluhizarci K, Ozel D, Tanriverdi F et al. A comparison between finasteride, flutamide, and finasteride plus flutamide combination in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest*. 2009; 32, 37–40.
62. Ingprasert S, Tanglertsampa C, Tangphianphan N. Efficacy and safety of minoxidil 3% lotion for beard enhancement: A randomized, double-masked, placebo-controlled study. *J. Dermatol*. 2016, 43, 968–969.
63. Dickersin K, Munro MG, Clark M. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: A randomized controlled trial. *OBSTET Gynecol*. 2007, 110, 1279–1289.
64. Rachner TD, Coleman R, Hadji P et al. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018, 6, 901–910.

65. De Roo C, Tilleman K, T'Sjoen G, et al. Fertility options in transgender people. *Int Rev Psychiatry*. 2016; 28(1):112-9
66. Martinez F; International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril*. 2017; 108(3):407-415.
67. Mattawanon N, Spencer JB, Schirmer DA 3rd, Tangpricha V, et al. Fertility preservation options in transgender people: A review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(3):231-242.
68. De Roo C, Lierman S, Tilleman K, et al. Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male transgender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment. *Reprod Biomed Online*. 2017; 34(6):557-66.
69. Mancini I, Alvisi S, Gava G, Seracchioli R, Meriggiola MC. Contraception across transgender. *Int J Impot Res*. 2020 ;33(7):710-719.