

## RISCHIO CV AUMENTATO NELLA POPOLAZIONE *TRANSGENDER*

**Coordinatori**

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

**Editor**

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### INTRODUZIONE

Recenti pubblicazioni evidenziano che persone con disforia/incongruenza di genere presentano un aumentato rischio cardio-vascolare (CV) rispetto ai coetanei *cisgender* (1). In particolare, dati provenienti da registri americani riportano (2):

- negli uomini *transgender* una prevalenza di infarto miocardico superiore sia agli uomini che alle donne *cisgender*;
- nelle donne *transgender* una prevalenza di infarto miocardico aumentata se paragonata alle donne *cisgender* e sovrapponibile agli uomini *cisgender* (2).

Tale dato è di rilievo, tanto più se si considera la stima della **popolazione coinvolta**: in Italia le persone con disforia di genere sono in continuo aumento, con una prevalenza di circa 1/10-12.000 per gli individui AMAB (*assigned male at birth*) e di 1/30.000 per gli AFAB (*assigned female at birth*) (3).

Recentemente l'*American Heart Association* (AHA) ha pubblicato uno *statement* dedicato alla salute CV della popolazione *transgender*, con il fine di chiarire non solo quali siano i principali fattori di rischio coinvolti, ma anche di offrire una guida utile nella pratica clinica (4). Ne riportiamo di seguito i principali contenuti di chiara utilità.

### DETERMINANTI DEL RISCHIO CV NELLA POPOLAZIONE *TRANSGENDER*

Lo *statement* dell'AHA (4) raggruppa i fattori di rischio CV in quattro categorie: fattori di rischio CV tradizionali, terapia ormonale di riassegnazione di genere, fattori di *stress* psico-sociale e comorbidità.

#### Fattori di rischio CV "tradizionali"

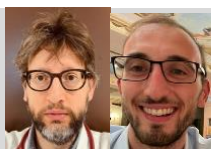
**Iperensione arteriosa**: le persone con disforia di genere prima di iniziare la terapia ormonale non presentano valori più elevati di pressione arteriosa (PA) rispetto alla popolazione generale (4). Secondo una recente meta-analisi, non vi sono neppure significative variazioni della PA anche in corso di terapia: la supplementazione con testosterone (T) nei *transmen* sembra associarsi a un lieve non significativo aumento della PA sistolica, mentre non sembrano esserci variazioni sostanziali attribuibili alla terapia estrogenica (E) nelle *transwomen* (4).

**Iperglicemia**: nonostante i dati siano limitati e non univoci, le persone *transgender*, sia prima che durante la terapia ormonale, non presentano maggior rischio di iperglicemia e/o diabete mellito rispetto ai *cisgender* (4). Più dibattuto e controverso è invece l'impatto della terapia di riassegnazione di genere sull'insulino resistenza: dati recenti riportano un effetto neutro o di miglioramento dell'*HOMA index* nei *transmen* e un effetto negativo nelle *transwomen* (5).

**Ipercolesterolemia**: prima di iniziare la terapia ormonale, le persone *transgender* presentano livelli di colesterolo totale e LDL sovrapponibili alla popolazione generale, mentre i valori di colesterolo HDL risultano più frequentemente ridotti (si suppone per motivi nutrizionali e/o legati a una minor attività fisica) (4). La terapia ormonale, a differenza di quanto riportato per la glicemia, può influenzare significativamente i livelli di colesterolemia:

- nei *transmen* la terapia con T si associa in molti studi alla riduzione dei livelli di HDL e all'aumento dei trigliceridi, del colesterolo totale e delle LDL, dato verosimilmente riconducibile alla riduzione dei livelli circolanti di E, che hanno un ruolo favorevole sul metabolismo lipidico (4,6). Questi effetti sfavorevoli sul profilo lipidico nei *transmen* persistono anche in un *follow-up* a lungo termine (6);
- nelle *transwomen* la terapia con E si associa invece a un lieve incremento dei trigliceridi per le formulazioni orali (soprattutto se associate ad anti-androgeni), ma non per le formulazioni di estradiolo trans-dermico (6). Non emerge invece un significativo impatto della terapia E sui valori di colesterolemia totale (4,6).

**Sovrappeso-obesità**: alcuni studi su casistiche americane riportano una prevalenza significativamente più alta di sovrappeso-obesità nei soggetti *transgender* rispetto ai *cisgender*, verosimilmente da attribuire a uno scorretto stile di vita pre-terapia (4).



Degno di nota è l'impatto della terapia ormonale sull'indice di massa corporea (BMI) e, più specificamente, sul rapporto tra massa magra e massa grassa:

- nei *transmen* la terapia con T non sembra variare significativamente il BMI, mentre migliora il rapporto massa magra/grassa (4). In particolare, nei *transmen* si è osservata una massa grassa minore o uguale (in assenza di variazioni del grasso viscerale) e una massa magra maggiore rispetto alle donne *cisgender*, mentre si evidenzia una massa magra inferiore rispetto agli uomini *cisgender* (4,7);
- nelle *transwomen* risultano più discordanti i dati in merito all'impatto della terapia con E (ed eventualmente anti-androgeni) sulla composizione corporea, anche se prevalgono evidenze a supporto di aumento della massa grassa totale senza variazioni del grasso viscerale e riduzione della massa magra (4,5,7).

**Dieta scorretta:** nella popolazione americana *transgender* è frequente il riscontro di eccessivo consumo di alimenti "spazzatura" e di scorretti comportamenti legati alla gestione del peso (p.e. digiuno, diete squilibrate, abuso di lassativi o pillole dimagranti), ma complessivamente con prevalenze che non si discostano in modo significativo rispetto alla popolazione generale americana (4).

**Fumo di sigaretta:** nonostante i dati siano contrastanti, l'abitudine al fumo di sigaretta nella popolazione *transgender* sembra più frequente rispetto alla popolazione generale (4).

**Sedentarietà:** dati americani suggeriscono che i soggetti *transgender* svolgano meno frequentemente attività fisica, forse per stigma o insicurezza (4).

### Terapia ormonale di riassegnazione di genere

Oltre ai sopra-citati effetti della terapia ormonale sui principali parametri cardio-metabolici (PA, assetto lipidico, glicemia, rapporto massa magra/grassa), va considerato l'impatto della terapia stessa sul rischio CV.

In letteratura, è riportato un aumentato **rischio trombo-embolico** nelle persone *transgender* che ricevono una terapia ormonale femminilizzante a base di E (8). In tale popolazione è stata riportata una prevalenza di eventi trombo-embolici del 2%, stimandone un basso rischio soprattutto nei soggetti più giovani (< 37.5 anni) (8). Sono invece discordanti e inconclusivi i dati in merito al rischio trombo-embolico in corso di terapia mascolinizante con T (8).

Infine, molto limitati sono i dati relativi all'impatto della terapia ormonale sulla **funzione endoteliale** (valutata tramite metodica che misura la rigidità arteriosa brachiale), che appare peggiorare nei *transmen* in corso di terapia con T, mentre sembra migliorare in corso di terapia E nelle *transwomen* (4).

### Fattori di stress psico-sociale

Non devono essere sottovalutati fattori di rischio quali gli episodi di violenza, la discriminazione, la difficoltà di accesso alla rete sociale e all'assistenza sanitaria (4). La teoria dello *stress* da minoranza di genere suggerisce che alla base della peggior salute CV e generale riportata nella popolazione *transgender* vi siano fattori di stress psico-sociale legati alla percezione stessa di appartenere a una "minoranza" rispetto alla popolazione generale (4). Tale modello, cosiddetto bio-psico-sociale, sostiene l'ipotesi che le differenze riscontrate in termini di salute siano correlate a risvolti sociali che, purtroppo, possono avere impatto negativo sulla persona *transgender*: lo *stress* di appartenere a un gruppo ritenuto di "minoranza di genere", lo stigma, la discriminazione, il rifiuto, il nascondere la propria identità di genere e la vittimizzazione (9). Tutti questi aspetti a loro volta possono provocare ansia, depressione e stili di vita scorretti, con conseguenti ricadute sfavorevoli sul rischio CV (9).

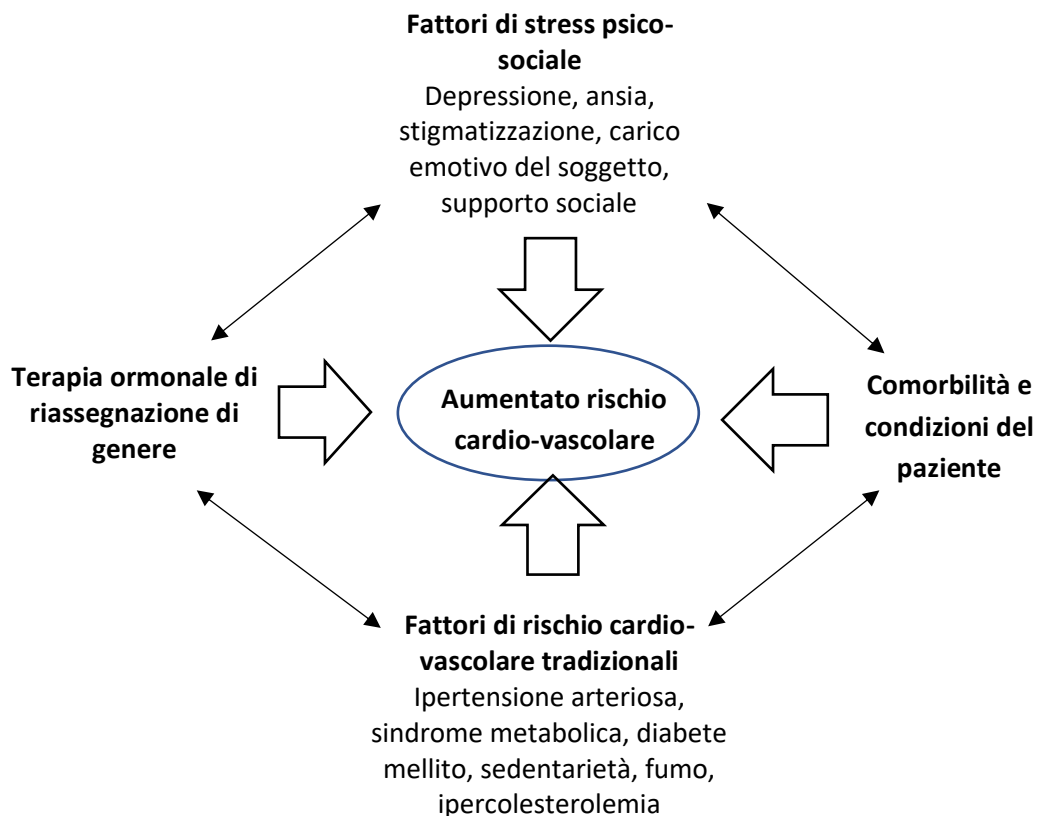
### Comorbilità

Non devono essere trascurati neppure i fattori di rischio CV non tradizionali, che possono comunque avere un impatto negativo sul profilo CV: infezione da HIV, utilizzo di sostanze d'abuso, altri farmaci o patologie associate. In particolare, l'infezione da HIV è emersa negli ultimi anni come un importante fattore di rischio CV, meritevole di attenzione in quanto tale infezione è riportata nel 14% delle donne *transgender* e nel 2% degli uomini *transgender* (4).

### È NECESSARIO UN CAMBIO DI PARADIGMA: APPROCCIO INTEGRATO PER LA GESTIONE DEL RISCHIO CV

Lo *statement* dell'AHA (4) sottolinea che tutti i fattori di rischio CV sopra esaminati non devono essere considerati singolarmente, ma vanno indagati complessivamente nel determinare il rischio CV individuale (figura): infatti, solo una visione integrata è in grado di spiegare l'aumentato rischio CV riscontrato in questa popolazione. Sembra invece riduttivo e inefficace limitarsi ad attribuire tale aumentato rischio solamente ai fattori di rischio CV tradizionali o singolarmente alla teoria dello *stress* da minoranza.

#### Fattori implicati ed approccio integrato



#### CONCLUSIONI

I diversi fattori che effettivamente sono in grado di spiegare l'aumentato rischio CV nella popolazione *transgender* possono essere così riassunti:

- fattori di rischio CV tradizionali, effettivamente sovente presenti nella popolazione *transgender* ed eventuali comorbidità;
- impatto della terapia ormonale di affermazione del genere sui principali fattori di rischio cardio-metabolici e sulla salute CV globale, ancora da definire con precisione, ma comunque di rilievo;
- condizioni sociali fonte di *stress*, in grado di influire negativamente sugli stili di vita e sulla salute CV.

Solamente una gestione integrata e multi-disciplinare di tutti questi fattori può concretamente tutelare la salute CV e globale delle persone *transgender*.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Seal LJ. Cardiovascular disease in transgendered people: A review of the literature and discussion of risk. *JRSM Cardiovasc Dis* [2019, 8:2048004019880745](#).
2. Caceres BA, Jackman KB, Edmondson D, Bockting WO. Assessing gender identity differences in cardiovascular disease in US adults: an analysis of data from the 2014-2017 BRFSS. *J Behav Med* [2020, 43: 329-38](#).

3. Fisher AD, Bandini E, Casale H, et al. Sociodemographic and clinical features of gender identity disorder: an Italian multicentric evaluation. *J Sex Med* [2013, 10: 408-19](#).
4. Streed CG, Beach LB, Caceres BA, et al. Assessing and addressing cardiovascular health in people who are transgender and gender diverse: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [2021, 144: e136-48](#).
5. Spanos C, Bretherton I, Zajac JD, Cheung AS. Effects of gender-affirming hormone therapy on insulin resistance and body composition in transgender individuals: A systematic review. *World J Diabetes* [2020, 11: 66-77](#).
6. Cocchetti C, Castellini G, Iacuniello 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, 18: 821-9](#).
7. Bretherton I, Spanos C, Leemaqz SY, et al. Insulin resistance in transgender individuals correlates with android fat mass. *Ther Adv Endocrinol Metab* [2021, 12: 2042018820985681](#).
8. Connelly PJ, Marie Freel E, Perry C, et al. Gender-affirming hormone therapy, vascular health and cardiovascular disease in transgender adults. *Hypertension* [2019, 74: 1266-74](#).
9. Tan KKH, Treharne GJ, Ellis SJ, et al. Gender minority stress: a critical review. *J Homosex* [2020, 67: 1471-89](#).