

TRANSIZIONE DI GENERE E MORTALITÀ

Premessa

I soggetti *transgender* richiedono consulenza medica per ridurre lo *stress* legato alla transizione e assecondare i cambiamenti fisici più coerenti con il genere affermato (1,2). Generalmente si fa ricorso alla terapia ormonale, che consiste in testosterone per i *transgender* uomini e in estrogeni abbinati a un anti-androgeno per le *transgender* donne.

Fino a poco tempo fa non disponevamo di evidenze estese e convincenti sul rischio di mortalità indotto dalla terapia ormonale in questi soggetti.

Lo studio (3)

È stato recentemente pubblicato uno studio **retrospettivo** che presenta i dati ricavati **dal registro** dell'Università di Amsterdam, presso cui sono seguiti **oltre il 90% dei transgender olandesi**. La registrazione è **cominciata nel 1972** e non è mai stata interrotta, con costante aggiornamento dei dati nel corso degli anni.

Dallo studio sono stati esclusi i pazienti che avessero alternato nel tempo trattamenti con testosterone a terapie con estrogeni e i soggetti < 17 anni che avessero fatto uso in passato di GnRH agonisti (blocco della pubertà). Sono anche stati esclusi i pazienti per i quali non risultassero visite successive alla decisione di avviare la terapia ormonale.

Sono stati registrati: età di inizio trattamento, tipo di farmaco utilizzato, abitudine al fumo (attuale o pregressa), anamnesi e data dell'ultima visita. Questi dati sono stati incrociati con quelli dell'Istituto Centrale di Statistica, per confrontarli con le caratteristiche della popolazione generale. Sono state riportate tutte le cause di morte registrate dal 1996 in avanti.

In totale sono stati studiati **2927 transgender donne e 1641 transgender uomini**.

La maggior parte dei *transgender* **donne** è stata **trattata con un anti-androgeno** (ciproterone acetato 10-100 mg/die, a seconda delle raccomandazioni in vigore in quel momento, oppure spironolattone 100-200 mg /die), spesso sospeso dopo l'orchietomia. Il trattamento prevedeva poi **estrogeni in varie formulazioni**: etinil-estradiolo (25-100 µg/die), estrogeni coniugati (0.625-1.25 mg/die), estradiolo trans-dermico (da 50 a 150 µg per due volte alla settimana), impianti (20 mg ogni 3-6 mesi), iniezioni (10-100 mg ogni 2-4 settimane), estradiolo valerato (2-6 mg/die) o gel (0.75-3 mg/die). Le formulazioni maggiormente utilizzate dal 2001 sono state estradiolo valerato, cerotti e gel.

Il **trattamento** dei *transgender* **uomini** era con **testosterone**: gel (20-100 mg/die), esteri per via intra-muscolare (125-250 mg ogni 2-3 settimane), undecanoato, sia orale (40-160 mg/die) sia intra-muscolare (1000 mg ogni 10-14 settimane); in caso di menorragie persistenti si abbinava un **progestinico**.

L'**end-point** primario era la curva della mortalità nei *transgender*, confrontata con quella della popolazione generale, e l'**end-point** secondario le cause specifiche di mortalità. La differenza nella mortalità era espressa come rapporto standardizzato (*Standardized Mortality Ratio*, SMR).

Transgender donne: nel corso del *follow-up* si sono verificate 317 morti su 2927 partecipanti (**10.8%**). Il **rischio di morte** era:

- **aumentato** rispetto alla popolazione generale maschile (SMR 1.8, IC 95% 1.6-2.0) e alla popolazione generale femminile (SMR 2.8, IC 95% 2.5-3.1);
- **dovuto a** patologie cardio-vascolari, cancro del polmone, malattie correlate a HIV e cause di morte non naturali (in particolare suicidio).

Transgender uomini: nel corso del *follow-up* si sono verificate 44 morti su 1641 partecipanti (**2.7%**). Il **rischio di morte** era:

- **simile** alla **popolazione generale maschile** (SMR 1.2, IC 95% 0.9-1.6);
- **maggiore** rispetto alla **popolazione generale femminile** (SMR 1.8, IC 95% 1.3-2.4);
- **dovuto a cause di morte non naturali**.

Nelle 5 decadi analizzate non è stata riscontrata riduzione del rischio di mortalità.



Conclusioni e commento

Il rischio di mortalità complessiva dei *transgender* è aumentato rispetto alla popolazione generale. Gli autori escludono che questo **incremento di mortalità** nei soggetti *transgender* rispetto alla popolazione generale sia dovuto alla terapia ormonale e sostengono che sia **da ricercare in fattori non ormonali**, tra cui la tendenza al suicidio, il cancro al polmone e le comorbidità da infezione di HIV.

In un editoriale di accompagnamento (4) si ravvisano i principali **limiti** di questo studio: esclusione di soggetti trattati in età pediatrica con GnRH agonisti (5) e mancata esecuzione del dosaggio dei principali steroidi sessuali ematici, che impedisce di attribuire l'evento avverso a sovra-dosaggio terapeutico (6).

Da notare che nel caso delle *transgender* donne esiste una notevole trasversalità della terapia estrogenica, che include anche formulazioni non più in uso (etinil-estradiolo ed estrogeni coniugati) insieme a quelle oggi comunemente preferite, come estradiolo per os o gel. Questa variabilità potrebbe aver significativamente condizionato i risultati.

Nei *transgender* uomini l'impatto è minore, perché la terapia con testosterone è meglio standardizzata, data l'esperienza maturata negli ipogonadismi.

Esiste anche una differenza anagrafica tra i soggetti *transgender* donne e uomini (età media di inizio del trattamento, rispettivamente, 30 e 23 anni), che potrebbe spiegare l'impatto delle malattie cardio-vascolari.

Infine, non va trascurata la verosimile differenza nella composizione corporea dei soggetti prima di iniziare il trattamento (7).

Certamente, l'evidente maggiore accettazione del fenomeno nel contesto sociale avvenuta negli ultimi 10-15 anni ha contribuito a ridurre la mortalità "non naturale" legata all'impatto psicologico delle discrepanze di genere; ricordiamo che la cancellazione della condizione dalla classificazione di "malattia psichiatrica" risale a soli pochi anni fa (8).

In conclusione, lo studio, pur se retrospettivo e gravato dalle altre limitazioni esposte, fornisce per la prima volta dati circostanziati sulla mortalità nella popolazione dei soggetti *transgender*. Nel prossimo futuro è lecito attendersi che l'assistenza medica di queste persone, quando richiesta, sia sempre più fondata su evidenze di efficacia, sostenibilità e sicurezza.

Bibliografia

1. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 3869–903](#).
2. Simonsen RK, Hald GM, Kristensen E, Giraldi A. Long-term follow-up of individuals undergoing sex-reassignment surgery: somatic morbidity and cause of death. *Sex Med* [2016, 4: e60–8](#).
3. de Blok CJM, Wiepjes CM, van Velzen DM, et al. Mortality trends over five decades in adult transgender people receiving hormone treatment: a report from the Amsterdam cohort of gender dysphoria. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2021, 9: 663-70](#).
4. Tangpricha V. Health disparities in transgender people. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2021, 9: 641-3](#).
5. Turban JL, King D, Carswell JM, Keuroghlian AS. Pubertal suppression for transgender youth and risk of suicidal ideation. *Pediatrics* [2020, 145: e20191725](#).
6. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; A review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol* [2015, 2: 55–60](#).
7. 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: 163–71](#).
8. Chen D, Abrams M, Clark L, et al. Psychosocial characteristics of transgender youth seeking gender-affirming medical treatment: baseline findings from the trans youth care study. *J Adolesc Health* [2021, 68: 1104–11](#).