

Effetti metabolici delle terapie di affermazione di genere

Metabolic effects of gender-affirming hormone therapy

Angelo Cignarelli, Marco Masi, Sara Muci, Francesco Giorgino

Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2503d>

ABSTRACT

Gender-affirming hormone therapy (GAHT) is a cornerstone of transgender healthcare, yet its metabolic and cardiovascular effects remain under active investigation. Current evidence indicates changes in lipid profiles, body composition, and insulin sensitivity, with distinct patterns between masculinizing and feminizing regimens.

Masculinizing GAHT with testosterone in individuals assigned female at birth (AFAB) is associated with an atherogenic lipid profile, including increased LDL cholesterol and triglycerides and decreased HDL cholesterol. Blood pressure effects appear minimal, while body composition demonstrates increased lean mass and reduced fat mass. Insulin sensitivity remains stable or slightly improved, with no documented rise in type 2 diabetes incidence.

Feminizing GAHT with estrogens and antiandrogens produces less consistent results. Evidence highlights fat redistribution, with increased subcutaneous adipose tissue and reduced muscle mass. Some studies suggest higher insulin resistance, although diabetes incidence remains comparable to the general population. Thromboembolic and cerebrovascular risks persist, particularly with oral estrogens, whereas transdermal formulations appear safer.

Overall, while metabolic alterations are documented, current evidence does not establish a definitive increase in major cardiovascular events. Further prospective studies with larger, more diverse cohorts and longer follow-up are needed to clarify long-term outcomes and optimize GAHT safety and efficacy.

KEYWORDS

Gender-affirming hormone therapy, transgender, cardiovascular risk, body composition.

INTRODUZIONE

La terapia di affermazione di genere è essenziale nel percorso di cura delle persone transgender, poiché permette di allineare le caratteristiche corporee con l'identità di genere, andando incontro agli specifici obiettivi delle persone transgender (TG) (1, 2). Tuttavia, l'uso prolungato di terapie ormonali potrebbe avere un impatto significativo sul peso corporeo, sulla composizione corporea, sul rischio cardiovascolare e su svariati parametri ematochimici, tra cui, l'assetto lipidico e la sensibilità insulinica. L'analisi di questi parametri è complicata dalla varietà dei regimi di trattamento e da una mancata caratterizzazione del profilo metabolico e cardiovascolare nella popolazione transgender. Considerare l'influenza di fattori ambientali confondenti, tra cui l'incidenza di abitudini di vita non salutari, lo stress psico-organico derivante dalla incongruenza tra il genere esperito e quello biologico, l'accesso tardivo ai servizi sanitari, è fondamentale per impostare una corretta terapia.

Nonostante negli ultimi decenni vi sia una crescente attenzione da parte della comunità scientifica, la maggior parte degli studi sono di tipo retrospettivo con un numero ridotto di partecipanti, alimentando uno scenario

frammentato con poche evidenze riconfermate nel tempo (2).

Questo articolo analizza gli effetti metabolici e cardiovascolari della terapia di affermazione di genere o Gender-Affirming Hormone Therapy (GAHT), distinguendo, per chiarezza espositiva, tra terapia femminilizzante e mascolinizzante.

ALTERAZIONI METABOLICHE INDOTTE DALLA GAHT MASCOLINIZZANTE

Secondo le ultime raccomandazioni (1, 2), la terapia mascolinizzante in soggetti con incongruenza di genere assegnati femmine alla nascita (AFAB) richiede l'impiego di testosterone in varie formulazioni (iniezioni intramuscolari di esteri o formulazioni transdermiche), puntando ad ottenere un valore nel range degli uomini cisgender adulti (320-1000 ng/dL) al fine di ottenere una mascolinizzazione completa, qualora quest'ultima sia desiderata.

Profilo lipidico

Sebbene recenti dati confermino un ruolo positivo del testosterone sui livelli circolanti di colesterolo nei maschi cisgender ipogonadici (3), non sembra delinearsi lo stesso quadro per quanto riguarda la popolazione TG. Infatti, molteplici studi hanno riportato un aumento del colesterolo LDL del 13%, una riduzione significativa del colesterolo HDL ed un aumento dei trigliceridi nel primo anno dopo l'avvio della GAHT (8, 9). Non è chiaro se le vie di somministrazione contribuiscano in maniera significativa a queste variazioni osservate. In sintesi, la terapia ormonale con testosterone sembrerebbe favorire un profilo lipidico aterogeno, caratterizzato da una riduzione del colesterolo HDL, un aumento dei trigliceridi e del colesterolo LDL negli uomini TG.

Pressione arteriosa

Le evidenze emerse nei vari studi non depongono per un aumento significativo della pressione arteriosa a seguito della GAHT nei soggetti AFAB. In uno studio retrospettivo su un campione di 153 AFAB, l'incidenza annuale di ipertensione è risultata essere rapportabile ai valori nella popolazione cisgender (4). Svatiati studi in letteratura hanno rilevato un incremento, seppur lieve, della pressione sistolica, senza rilevanti variazioni nei valori diastolici (5) confermato anche con follow-up esteso a 57

mesi (6). In conclusione, gli effetti di variazione pressoria del testosterone nel contesto della GAHT mascolinizzante sembrano essere minimi, con un probabile lieve aumento della pressione arteriosa.

Peso e composizione corporea

Numerose evidenze documentano le proprietà anabolizzanti del testosterone, associate a un effetto lipolitico e alla promozione della massa muscolare. Infatti, la GAHT negli uomini TG sembra esser accompagnata da un aumento medio di peso durante il trattamento ormonale, con riduzione della massa grassa e un aumento della massa magra (7). Tuttavia, non sono emerse prove chiare di variazioni significative nel grasso viscerale (8). In un studio prospettico di intervento in cui sono stati reclutati 17 AFAB sottoposti a GAHT mascolinizzante, infatti, si è registrato un aumento del rapporto tra grasso viscerale e grasso sottocutaneo non correlato però ad un decremento della sensibilità insulinica (9).

Insulino-resistenza e diabete

Vista l'alterazione del profilo lipidico e del possibile aumento del tessuto adiposo viscerale, è possibile aspettarsi una variazione coerente dei livelli di insulino-resistenza e dell'incidenza di diabete. Tuttavia, da una revisione della letteratura, la terapia con testosterone sembra avere un impatto neutro sulla sensibilità insulinica o, al massimo, associarsi ad un lieve miglioramento, probabilmente grazie all'incremento della massa muscolare (10). Da un grosso studio di registro danese non emerge nessuna differenza nell'incidenza del diabete mellito di tipo 2 negli uomini TG rispetto alla popolazione cisgender (11); dato replicato in maniera analoga da un altro studio di registro americano (12).

Rischio cardiovascolare e tromboembolico

Numerosi studi di coorte a lungo termine hanno valutato l'incidenza di eventi cardiovascolari negli uomini TG confrontandola con la popolazione cisgender (13-17) senza evidenziare differenze significative nell'incidenza di ictus, infarto del miocardio e tromboembolia venosa rispetto agli uomini cisgender. Tuttavia, va considerato che la maggior parte di queste ricerche si basa su campioni di popolazione relativamente giovane, con un basso rischio cardiovascolare di base e un follow-up inferiore ai 10 anni (13-16), limitando così la capacità di rilevare

eventuali differenze a lungo termine nel rischio cardiovascolare.

In conclusione, i dati attuali non sono sufficienti per determinare in modo definitivo se gli AFAB presentino un rischio cardiovascolare aumentato.

ALTERAZIONI METABOLICHE INDOTTE DALLA GAHT FEMMINILIZZANTE/DEMASCOLINIZZANTE

È noto che gli estrogeni influenzano il profilo lipidico, la pressione arteriosa, la composizione corporea e il rischio cardiometabolico; tuttavia, le formulazioni sintetiche o coniugate, associate a maggior rischio cardiovascolare, sono raramente utilizzate in questo contesto (18).

Secondo le ultime linee guida (19, 20), la GAHT femminilizzante si basa sull'utilizzo di estrogeni, per os o transdermici in combinazione con antiandrogeni, cercando di mantenere i livelli di estradiolo e testosterone nei valori di riferimento del periodo premenopausale (100-200 pg/mL per l'estradiolo e al di sotto di 50 ng/dL per il testosterone) (1, 2). L'impiego di estrogeni umani per os, in forma micronizzata o esterificata (valerato) migliora l'assorbimento, ed ha un minore impatto sul fronte metabolico e cardiovascolare. L'utilizzo delle formulazioni transdermiche, come cerotti o gel, è giustificato dal mancato metabolismo epatico di primo passaggio, riducendo così l'aumento dei fattori pro-trombotici; sono, dunque, di prima scelta per coloro che presentano un rischio tromboembolico elevato. Per quanto riguarda i trattamenti anti-androgenici, il ciproterone acetato (CPA) è stato associato ad alcuni effetti collaterali, in particolare a dosaggio elevato, quali epatotossicità, depressione, iperprolattinemia e meningiomi multifocali. Gli agonisti del rilascio delle gonadotropine (GnRHa) presentano meno effetti collaterali rispetto al CPA, con un profilo metabolico migliore; tuttavia, il costo elevato rappresenta un limite alla loro prescrivibilità. Lo spironolattone, diuretico antagonista dell'aldosterone, con proprietà antiandrogena, richiede un periodico controllo degli elettroliti per prevenire l'iperkaliemia; inoltre, sono stati riportati casi di sanguinamento gastrointestinale tra gli effetti avversi.

Profilo lipidico

Le donne cisgender in premenopausa tendono a presentare concentrazioni più basse di colesterolo totale (TC) e

colesterolo LDL (LDL-C) rispetto agli uomini cisgender, un fenomeno attribuito all'azione estrogenica (21). Svariati studi condotti sulla popolazione TG, sebbene con numeri campionari ridotti, hanno riportato un aumento dell'HDL con riduzione dell'LDL (22, 23); tuttavia, è stato anche riportato un incremento delle particelle LDL di dimensioni ridotte, maggiormente aterogene, a causa di una incrementata attività della lipasi ormone-sensibile (23).

Pertanto, non emerge un pattern coerente di variazione dei parametri lipidici durante la terapia ormonale femminilizzante e le differenze osservate potrebbero dipendere dalla formulazione o dalle vie di somministrazione impiegate.

Pressione arteriosa

Gli estrogeni hanno effetti sia protettivi sia potenzialmente avversi sul profilo pressorio, in base alla via di somministrazione e allo stato fisiologico dell'individuo. È importante ricordare che, nella categoria degli antiandrogeni, vi siano farmaci con effetto diuretico con un chiaro impatto sulla pressione arteriosa.

Infatti, in uno studio con 247 donne TG, di cui oltre il 90% in terapia con spironolattone, è stata rilevata una lieve riduzione della pressione sistolica nei primi due anni di terapia (6). Non c'è stata differenza significativa tra l'assunzione di estrogeni per via orale o per via transdermica. Un altro studio di coorte con 149 donne TG in terapia prima dei 30 anni, ha riportato un'incidenza più alta di ipertensione rispetto alla popolazione cisgender (4), in particolare, tra coloro che assumevano ciproterone rispetto a chi assumeva spironolattone o GnRH.

Dunque, la combinazione con spironolattone potrebbe avere un effetto moderatamente benefico sulla pressione arteriosa, mentre l'uso di ciproterone sembra associarsi a un rischio maggiore di ipertensione; non è emerso un chiaro pattern riguardante l'influenza estrogenica, a prescindere dalla via di somministrazione.

Peso e composizione corporea

È noto come testosterone ed estrogeni contribuiscano fortemente alla distribuzione del tessuto adiposo ed è, dunque, ragionevole ipotizzare come la GAHT femminilizzante possa variare la composizione corporea con un aumento della massa grassa, in particolare di quella sottocutanea. Questa ipotesi è stata riconfermata in molteplici studi: uno studio retrospettivo del 2024 ha rilevato un aumento

del grasso corporeo totale del 19,65% dopo la GAHT femminilizzante, in particolare a livello di braccia, gambe e fianchi, mentre il grasso viscerale è diminuito del 37,49%, senza variazioni significative nell'incidenza di obesità (24). È stata anche osservata una riduzione media della circonferenza vita di 3,44 cm, senza variazioni significative nel peso o nel BMI a due anni dall'inizio della GAHT (25). Tali variazioni sembrano verificarsi, in ogni caso, dopo almeno un anno di terapia (26).

Complessivamente, la GAHT femminilizzante sembra portare ad una redistribuzione del grasso corporeo, con riduzione della massa muscolare. Non sono tuttavia evidenti variazioni significative nell'incidenza di obesità in questa popolazione.

Insulino-resistenza e diabete

Nelle donne cisgender in postmenopausa, la terapia estrogenica sembra ridurre l'insulino-resistenza nelle sane e migliorare il controllo glicemico nelle pazienti diabetiche. Tuttavia, nelle donne TG, anche se in studi limitati, la terapia femminilizzante sembra aumentare l'insulino-resistenza e la secrezione insulinica di prima fase, probabilmente, per un'interferenza sul recettore insulinico.

In una revisione sistematica di 12 studi, è stato riscontrato un maggior rischio di insulino-resistenza, ma non di diabete, la cui incidenza è risultata simile a quella della popolazione generale (10). Tale dato veniva ribadito da un ulteriore studio condotto dall'Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria che ha incluso 2.585 donne TG con un follow-up mediano di 11,3 anni, senza rilevare un aumento dell'incidenza di diabete (15).

Questi risultati suggeriscono che, sebbene la terapia femminilizzante possa incrementare l'insulino-resistenza nelle donne TG, il rischio di sviluppare diabete mellito non sembra aumentare rispetto alla popolazione generale.

Rischio cardiovascolare e tromboembolico

Nonostante le terapie ormonali di affermazione di genere moderne abbiano un minor potenziale trombogenico rispetto alle formulazioni del passato, il rischio di eventi tromboembolici e di eventi cardiovascolari continua a rappresentare una rilevante preoccupazione clinica.

In uno studio di coorte con 2517 donne TG è emerso un rischio più elevato di ictus rispetto sia alle donne cis che

agli uomini cis mentre l'incidenza di infarto miocardico è risultata superiore solo rispetto alle donne cis (27); il dato è stato riconfermato, anche dopo aver escluso temporalmente l'utilizzo di etinilestradiolo.

Per quanto riguarda il tromboembolismo, è stato evidenziato un aumento di circa 20 volte nell'incidenza di tromboembolia venosa tra 816 donne TG rispetto alla popolazione generale, con la maggior parte dei casi verificatisi durante l'assunzione di estrogeni orali (17). Tale rischio è risultato sensibilmente diminuito con il passaggio ad estrogeni transdermici (28).

In sintesi, la terapia con estrogeni sembra essere associata a un'aumentata incidenza di ictus e infarti miocardici nelle donne TG rispetto alle donne cisgender, ridotto sensibilmente negli studi più recenti dai preparati transdermici.

CONCLUSIONI

Le evidenze attuali dimostrano come la GAHT determini alterazioni significative del metabolismo glucidico e lipidico con pattern distinti tra le diverse modalità terapeutiche.

La terapia mascolinizante induce un profilo dislipidemico aterogeno caratterizzato da riduzione del colesterolo HDL e incremento di trigliceridi e colesterolo LDL, senza modificazioni rilevanti della pressione arteriosa o dell'incidenza diabetica. Contestualmente, si osserva un favorevole rimodellamento della composizione corporea con aumento della massa magra.

La terapia femminilizzante presenta effetti meno uniformi sul metabolismo lipidico e pressorio, accompagnandosi tuttavia a redistribuzione del tessuto adiposo (incremento della massa grassa sottocutanea) e possibile sviluppo di insulino-resistenza.

Nonostante le alterazioni metaboliche documentate, non emerge una correlazione diretta con eventi cardiovascolari maggiori. Tuttavia, permangono sostanziali limitazioni metodologiche: eterogeneità dei fattori confondenti, carenza di studi prospettici con follow-up prolungato, assenza di analisi su coorti etnicamente diverse.

In conclusione, la promozione di uno stile di vita salutare, l'analisi dei fattori di rischio cardiovascolari, il monitoraggio periodico dal punto di vista biochimico sono azioni di fondamentale importanza per identificare quanto prima alterazioni metaboliche e ottimizzare al

meglio la terapia, in conformità con le più recenti indicazioni delle linee guida internazionali.

BIBLIOGRAFIA

1. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *International Journal of Transgender Health*. 2022; 23(Suppl 1):S1-S259. doi:10.1080/26895269.2022.2100644.
2. Fisher AD, Senofonte G, Cocchetti C, et al. SIGIS-SIAMS-SIE position statement of gender affirming hormonal treatment in transgender and non-binary people. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(3):657-673. doi:10.1007/s40618-021-01694-2.
3. Haider A, Haider K, Doros G, Traish A, Saad F. OR21-2 Lipid Profiles Improve in Men With Hypogonadism and Pre-existing Cardiovascular Disease Under Long-term Testosterone Therapy (TTh) With Testosterone Undecanoate Injections (TU): 10-year Data From a Controlled Registry Study in a Urological Setting. *Journal of the Endocrine Society*. 2019; 3(Suppl 1):OR21-2. doi:10.1210/js.2019-OR21-2.
4. Martinez-Martin FJ, Kuzior A, Hernandez-Lazaro A, et al. Incidence of hypertension in young transgender people after a 5-year follow-up: association with gender-affirming hormonal therapy. *Hypertens Res*. 2023; 46(1):219-225. doi:10.1038/s41440-022-01067-z.
5. Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. *Clinical Endocrinology*. 2010; 72(1):1-10. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03632.x.
6. Banks K, Kyinn M, Leemaqz SY, Sarkodie E, Goldstein D, Irwig MS. Blood Pressure Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy in Transgender and Gender-Diverse Adults. *Hypertension*. 2021; 77(6):2066-2074. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16839.
7. 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*. 2016; 49(5):e12660. doi:10.1111/and.12660.
8. 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. *European Journal of Endocrinology*. 2018; 178(2):163-171. doi:10.1530/EJE-17-0496.
9. 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. *WJD*. 2020; 11(3):66-77. doi:10.4239/wjd.v11.i3.66.
10. Panday P, Ejaz S, Gurugubelli S, et al. Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in Transgender Individuals Undergoing Gender Affirming Hormonal Therapy: A Systematic Review. *Cureus*. Published online April 12, 2024. doi:10.7759/cureus.58137.
11. Van Velzen D, Wiepjes C, Nota N, et al. Incident Diabetes Risk Is Not Increased in Transgender Individuals Using Hormone Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022; 107(5):e2000-e2007. doi:10.1210/clinem/dgab934.
12. Islam N, Nash R, Zhang Q, et al. Is There a Link Between Hormone Use and Diabetes Incidence in Transgender People? Data From the STRONG Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022; 107(4):e1549-e1557. doi:10.1210/clinem/dgab832.
13. Wierckx K, Elaut E, Declercq E, et al. 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(4):471-478. doi:10.1530/EJE-13-0493.
14. 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. doi:10.7326/M17-2785.
15. De Blok CJ, 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021; 9(10):663-670. doi:10.1016/S2213-8587(21)00185-6.
16. Nota NM, Wiepjes CM, De Blok CJM, Gooren LJG, Kreukels BPC, Den Heijer M. Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone Therapy: Results From a Large Cohort Study. *Circulation*. 2019; 139(11):1461-1462. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038584.
17. Van Kesteren PJM, Asscheman H, Megens JAJ, Gooren LJG. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clinical Endocrinology*. 1997; 47(3):337-343. doi:10.1046/j.1365-2265.1997.2601068.x.

18. Grandi G, Napolitano A, Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2016; 12(7):779-787. doi:10.1080/17425255.2016.1190832.
19. Fisher AD, Senofonte G, Cocchetti C, et al. SIGIS-SIAMS-SIE position statement of gender affirming hormonal treatment in transgender and non-binary people. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(3):657-673. doi:10.1007/s40618-021-01694-2.
20. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *International Journal of Transgender Health*. 2022; 23(Suppl 1):S1-S259. doi:10.1080/26895269.2022.2100644.
21. Pellegrini M, Pallottini V, Marin R, Marino M. Role of the Sex Hormone Estrogen in the Prevention of Lipid Disorder. *CMC*. 2014; 21(24):2734-2742. doi:10.2174/0929867321666140303123602.
22. Fernandez JD, Tannock LR. Metabolic Effects Of Hormone Therapy In Transgender Patients. *Endocrine Practice*. 2016; 22(4):383-388. doi:10.4158/EP15950.OR.
23. Elbers JMH, Giltay EJ, Teerlink T, et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clinical Endocrinology*. 2003; 58(5):562-571. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01753.x.
24. Pei Q, Huang Z, Yu H, et al. Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy on Body Fat: A Retrospective Case-Control Study in Chinese Transwomen. Preprint posted online February 29, 2024. doi:10.21203/rs.3.rs-3990306/v1.
25. Cocchetti C, Castellini G, Iacuanello D, et al. Does Gender-Affirming Hormonal Treatment Affect 30-Year Cardiovascular Risk in Transgender Persons? A Two-Year Prospective European Study (ENIGI). *The Journal of Sexual Medicine*. 2021; 18(4):821-829. doi:10.1016/j.jsxm.2021.01.185.
26. Kyinn M, Banks K, Leemaqz SY, Sarkodie E, Goldstein D, Irwig MS. Weight gain and obesity rates in transgender and gender-diverse adults before and during hormone therapy. *International Journal of Obesity*. 2021; 45(12):2562-2569. doi:10.1038/s41366-021-00935-x.
27. Nota NM, Wiepjes CM, De Blok CJM, Gooren LJG, Kreukels BPC, Den Heijer M. Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone Therapy: Results From a Large Cohort Study. *Circulation*. 2019; 139(11):1461-1462. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038584.
28. 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. *Clinical chemistry*. 2019; 65(1). doi:10.1373/clinchem.2018.288316.