

## Medicina personalizzata ed equità di cura: la salute della persona transgender

*Cristina Tarabbia\**

PERSONALIZED MEDICINE AND EQUITY OF CARE: THE HEALTH OF TRANSGENDER PEOPLE

**ABSTRACT:** Scientific knowledge about people's well-being and health after the medical or surgical path of gender resignation is still neglected. Studies have shown how hormone therapies, minority stress, and unhealthy lifestyles can give transgender people an increased risk of developing multiple diseases compared to the general population. It is essential to reflect on the critical issues of the healthcare system, in order to personalize public health actions towards this user group, which requires an integrated and continuous approach, sensitive to individual differences and free from prejudice and discrimination, with a view to equity of care.

**KEYWORDS:** Sexual differentiation; transgender's health; hormone therapy; minority stress; right to health

**ABSTRACT:** Le conoscenze scientifiche in tema di benessere e salute delle persone dopo il percorso medico o chirurgico di rassegnazione del genere sono ancora neglette. Gli studi hanno dimostrato come le terapie ormonali, il minority stress, gli stili di vita poco salutari possono conferire alle persone transgender un aumentato rischio di malattia rispetto alla popolazione generale. Occorre riflettere sulle criticità del sistema sanitario, per personalizzare le azioni di salute pubblica verso questa fascia di utenza, cui si deve un approccio integrato e continuativo, sensibile alle differenze individuali e scevro da pregiudizi e discriminazioni, in ottica di equità della cura.

**PAROLE CHIAVE:** Differenziazione sessuale; salute dei transgender; terapia ormonale; minority stress; diritto alla salute

**SOMMARIO:** : 1. La dimensione biologica della sessualità umana – 2. La persona transgender – 3. Il profilo di salute della persona transgender: fattori di rischio – 3.1 Lo stress psicologico – 3.2 Gli stili di vita – 3.3 Le terapie ormonali – 3.4 Gli screening oncologici – 3.5 La salute riproduttiva – 4. Conclusioni

---

\* *Ginecologa libero professionista; Membro Comitato Direttivo Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere; Delegata Regionale Emilia Romagna GISEG (Gruppo italiano Salute e Genere); Presidente AIDM Ferrara (Associazione Italiana Donne Medico). Mail: [trbcst@unife.it](mailto:trbcst@unife.it). Contributo scritto nell'ambito del progetto Prin MUR PNRR 2022 T.R.A.N.S., Transsexuals' Rights and Administrative Procedure for Name and Sex Rectification", finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU. PRIN 2022 PNRR prot. n. P2022AAER4. I punti di vista e le opinioni espresse sono tuttavia solo quelli degli autori e non riflettono necessariamente quelli dell'Unione europea o della Commissione europea. Né l'Unione europea né la Commissione europea possono essere ritenute responsabili per essi. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.*

## 1. La dimensione biologica della sessualità umana

La sessualità umana è una condizione esistenziale della persona che si esprime a livelli differenti: biologico (“come nasco”), identitario (“come mi percepisco”), socio-culturale (“come mi pongo ed esprimo rispetto ai modelli attesi”) e dell’orientamento sessuale (“da chi sono attratt\* affettivamente e sessualmente”).

Tale modello multidimensionale rende ragione della variegatura espressiva della propria sessualità, per cui ciascuna persona può riconoscersi coerentemente o meno nel sesso assegnato alla nascita sulla base del fenotipo genitale, manifestarsi in modo eterogeneo rispetto ai ruoli, ai comportamenti ed agli stereotipi socio-culturali di riferimento, e relazionarsi dal punto di vista sessuale ed affettivo con persone che si la riconoscono in generi differenti.

Le possibili combinazioni hanno resa necessaria l’adozione di un glossario corretto e continuamente aggiornabile che sia inclusivo e rispettoso della variegata rappresentazione della propria sessualità e definisca con precisione le diverse soggettività sessuali.

Negli ultimi 10 anni, la diffusione esponenziale dei social networks ha imposto una radicale modifica della sezione del profilo personale relativa al sesso, che proponeva l’opzione binaria uomo/donna: attualmente il menu a tendina sostanzia 72 diverse condizioni sessuali, ciascuna delle quali pare essere moltiplicabile per 6, a seconda del grado di autodeterminazione nelle singole categorie di soggettività<sup>1</sup>.

Dal punto di vista puramente biologico, il fondamento della condizione sessuata risiede nella differenziazione genetica e morfo-funzionale del corpo.

In ambito medico, il sesso è sempre stato considerato un fattore “non modificabile”, stabilito all’atto del concepimento dalla presenza o assenza del cromosoma Y nel cariotipo dello zigote, che determina l’evoluzione biologica binaria in senso maschile o femminile, da cui la derivazione etimologica latina del termine<sup>2</sup>.

Tuttavia, studi ed evidenze cliniche hanno descritto una variegatura anche nella dimensione biologica della sessualità.

Il sesso biologico è, in realtà, un’ampia condizione “ombrello” sotto la quale occorre ulteriormente specificare se si sta facendo riferimento al sesso cromosomico, legato al cariotipo nucleare stabilito nello zigote, gonadico, riferito al tipo di ghiandole endocrine produttrici di gameti e di ormoni sessuali, oppure fenotipico, che riguarda l’aspetto degli organi genitali esterni alla nascita e dei caratteri sessuali secondari alla pubertà.

Tali categorie sono generalmente congruenti, per cui una persona con genotipo XY sviluppa testicoli, in cui maturano gli spermatozoi e sono sintetizzati prevalentemente gli androgeni, e manifesta caratteri sessuali primari e secondari di tipo maschile; viceversa, una persona con genotipo XX sviluppa ovaie, in cui maturano gli oociti e sono sintetizzati prevalentemente estrogeni e progesterone, e manifesta caratteri sessuali primari e secondari di tipo femminile.

<sup>1</sup> S. ALLARAKHA, S. GHOSH, Gender Identity, in *Medscape*, <https://emedicine.medscape.com/article/917990-overview>.

<sup>2</sup> Dal latino: *Secus*, n. indecl. = sexus, sesso, diviso, separato, alternativo *Virile ac muliebre secus* (Sall. e Tac.)

Nondimeno, può succedere che persone geneticamente maschi o femmine possano evolvere sviluppando un fenotipo gonadico e/o ormonale, e/o genitale, e/o somatico incongruente al cariotipo, oppure ambiguo, o possano addirittura presentare contemporaneamente caratteristiche maschili e femminili: le condizioni eterogenee che si discostano dal fenotipo sessuale binario tipico sono state definite di “intersessualità”, soppiantando il vecchio termine di “ermafroditismo”, ritenuto scientificamente scorretto, generatore di false interpretazioni, stigmatizzazioni e spesso discriminatorio.<sup>3</sup>

In ambito medico, le condizioni di Intersex sono state definite “Disordini della Differenziazione Sessuale” (DDS) oppure “Differenze dello Sviluppo Sessuale”: si tratta di situazioni congenite rare (circa 1:5000 nati vivi) ma che comunque interessano lo 0.018% – 1.7% della popolazione, cioè circa 30 milioni di persone nel mondo<sup>4</sup>.

A tale terminologia sono state recentemente proposte altre espressioni più inclusive e con minore riferimento patologico implicito, di cui la più utilizzata è “Variazioni delle caratteristiche Sessuali” (VSC), diffusa soprattutto in ambito sociologico, ma non ancora tra le scienze mediche<sup>5</sup>.

La variegatura biologica della condizione sessuale non è relata solamente a condizioni congenite su base genetica, ma anche a variazioni nello svolgimento dinamico del programma differenziativo dell’embrione, a partire da strutture precorritrici identiche.

La differenziazione sessuale somatica è un processo estremamente complesso che prevede una sequenza ordinata di eventi il cui dipanarsi dimorfico non trova origine nella presenza in sé e per sé dei cromosomi sessuali X e Y, bensì dipende dall’accensione di geni specifici della differenziazione sessuale ivi localizzati<sup>6</sup>.

<sup>3</sup> Le acquisizioni scientifiche in tale ambito hanno fondato la formulazione di una nuova tassonomia universale scientificamente condivisa, al fine di consentire non solo la pianificazione di una corretta gestione medica delle problematiche funzionali, sessuali ed estetiche, ma anche di un approccio multidisciplinare integrato per monitorare i possibili condizionamenti alla strutturazione dell’identità di genere, all’assunzione di ruoli di genere, nonché per la corretta assegnazione del sesso.

<sup>4</sup> La classificazione dei Disordini della Differenziazione Sessuale (DDS) attualmente in uso comprende: DDS da disgenesia gonadica: Sd.di Klinefelter e varianti, Sd.di Turner, malattie rare: Sd.da mutazione di SRY (Sd.di Swyer), Sd.da mutazione di SOX9 (displasia campomelica), Sd.da mutazione di SF1, Sd.di Denys-Drash, Sd WAGR, Sd.di Smith-Lemli-Opitz, displasia facio-genitale (sd.di Aarsog) et al. I mosaicismi cellulari, in cui coesistono linee cellulari geneticamente diverse, e le chimere (derivate dalla fusione di 2 zigoti geneticamente diversi) presentano quadri intermedi di disgenesia ed ambiguità genitale; 46,XY DDS (ipo/avirilizzanti): Sindromi da insensibilità recettoriale agli androgeni completa (Sd.di Morris) o parziale (Sd.di Reifenstein-Lubs), Deficit di alfa-reduttasi o di 17Keto-reduttasi (pseudoermafroditismo maschile) et al. Presentano quadri variabili di fenotipo femminile o di genitali ambigui; 46,XX DDS (virilizzanti): Iperplasia surrenalica congenita (Sd.Adrenogenitale CAH), Agenesia/ipoplasia muelleriana (Sd.di Mayer Rokitansky Kuster Hauser) et al. Presentano quadri variabili di fenotipo maschile o di genitali ambigui. *Lawsan Wilkins Pediatric Endocrine Society & European Society for Pediatric Endocrinology, Consensus Conference, Chicago 2005.*

<sup>5</sup> D. CROCKETT *et al.*, *Towards an agency-based model of intersex, variations of sex characteristics (VSC) and DSD/dsd health*, in *Culture, Health & Sexuality*, 23, 4, 2021, 500-515.

<sup>6</sup> I geni della differenziazione sessuale presenti sui cromosomi X e Y rappresentano gli interruttori molecolari che accendono la differenziazione sessuale dell’embrione. Dalla fine della quarta settimana di sviluppo embrionale, in epoca pre-gonadica, meccanismi molecolari ancora in parte sconosciuti regolano direttamente l’avvio della loro espressione nei nuclei delle cellule indifferenziate dei cordoni sessuali primitivi, dei neuroni dopaminergici nigro-striatali dell’encefalo e di alcuni gruppi cellulari della corticale del surrene, del cuore e del tessuto adiposo, secondo un profilo spazio-temporale ben definito. Tali geni non sono espressi nei tessuti adulti.

Tali geni agiscono secondo un modello a cascata che prevede tappe nodali critiche: la trascrizione delle proteine da essi codificate (trascrittoma)<sup>7</sup>, la ricezione da parte di specifiche strutture primitive indifferenziate dei segnali molecolari veicolati dalle proteine trascritte (proteoma) che ne inducono la differenziazione (gonadi *in primis*)<sup>8</sup>, la produzione di steroidi sessuali nelle gonadi differenziate<sup>9</sup> e l'interazione degli ormoni con i recettori espressi a livello cellulare, in grado di determinarne il definitivo destino morfo-funzionale<sup>10</sup>.

La complessità del programma trascrizionale differenziativo chiarisce l'origine embrionale dei molteplici *imprinting* organizzativi che impronteranno permanentemente la futura fisiologia cellulare, fondamentali nelle implicazioni cliniche che ne deriveranno.

Inoltre, per quanto il processo sia geneticamente determinato e finemente regolato, tale complessità rende anche ragione della suscettibilità a molteplici interferenze: stocastiche oppure attivazionali, genetiche ed epigenetiche, di origine materna, paterna o placentare, legate alla composizione del microbioma, all'interferenza di esogeni ambientali, oppure a molecole solubili trasferite da una cellula all'altra (vescicole, esosomi, microRNA) "contagiandone" l'attività. Tali interferenze modulano variamente l'espressione ed il destino morfo-funzionale delle cellule, conferendo alla dimensione bio-

Nell'uomo, l'espressione "ad onda centrifuga" del gene SRY (*Sex-determining Region Y*) nei cordoni sessuali primitivi è responsabile dell'innescio differenziativo della gonade maschile e dell'inattivazione della via differenziativa femminile.

Nella donna, invece, il gene DAX1 esercita sui cordoni sessuali primitivi l'effetto antagonista, ma solo se presente in duplice copia. In entrambi i casi, il processo differenziativo sessuale è coadiuvato da altri geni presenti sugli autosomi, che codificano per modulatori del rimodellamento della cromatina.

<sup>7</sup> Il gene SRY codifica per l'omonima proteina Sry, mentre il gene DAX1 codifica per la proteina DAX1.

<sup>8</sup> La proteina Sry ha un effetto diretto sulla differenziazione delle cellule del Sertoli, che a loro volta producono DHH (*desert hedgehog*), una proteina morfogenica che differenzia le cellule interstiziali primordiali in cellule di Leydig, ed FGF9 (*fibroblast growth factor 1*), un fattore di crescita con effetto anti-mitogenico sulle cellule germinali primordiali migrate dalla cavità celomatica alla gonade, che nell'uomo si arrestano in mitosi ed entrano in quiescenza. Inoltre, associata al fattore steroidogenetico SF1, la proteina Sry si lega al promotore di numerosi geni, modulandone l'espressione: up-regola il gene AMH, con conseguente involuzione dei dotti del Muller, mentre down-regola il gene DAX1, responsabile della differenziazione femminile, ed il gene RSPO1 con effetto promuovente sia la neo-vascolarizzazione testicolare, sia l'attivazione del gene SOX9, responsabile della tubulogenesi.

Nella donna, in mancanza della proteina Sry, il gene RSPO1 non viene down-regolato ma si accende e disattiva SOX9, inibendo la tubulogenesi e la via differenziativa maschile e promuovendo la differenziazione del dotto del Muller, che darà origine a tube, utero e terzo superiore della vagina. La proteina DAX1 collabora direttamente alla differenziazione delle cellule della teca e della granulosa: queste ultime producono acido retinoico ad effetto mitogenico sulle cellule germinali primordiali, che nella donna completano il primo stadio della meiosi (profase I) ed entrano in quiescenza.

<sup>9</sup> A partire dalla 6<sup>a</sup> settimana, le cellule delle gonadi differenziate avviano la propria attività endocrina, con secrezione di steroidi sessuali genere-specifici, indotta dall'azione delle gonadotropine. Le cellule del Leydig del testicolo producono principalmente testosterone, che viene ridotto a diidrotestosterone, l'effettore virilizzante. Le cellule della teca producono principalmente estrogeni e progesterone.

<sup>10</sup> Gli ormoni steroidei sono fattori di trascrizione che espletano i loro effetti sulla proteomica attraverso l'interazione con specifici recettori nucleari o di membrana delle cellule bersaglio, in un dialogo continuo tra quota circolante, profilo recettoriale ed enzimi di conversione cellulari. Dirigono il completamento della differenziazione dei genitali interni, esterni e delle cellule germinali. Agiscono inoltre sull'embrione in toto, avviando il processo di sessualizzazione di cellule, organi ed apparati, coadiuvati da fattori genetici ed epigenetici.

logica della sessualità umana una connotazione multifattoriale ed un'ampia plasticità di espressione somatica<sup>11</sup>.

## 2. La persona transgender

Affrontare le tematiche di salute della comunità transgender presuppone innanzitutto conoscere esattamente il soggetto della nostra attenzione, cioè avere ben chiaro il giusto significato dell'aggettivo *transgender*, che ha a che fare con l'identità della persona... non certo con l'orientamento sessuale con cui viene più frequentemente confuso, nemmeno con l'espressione del genere socialmente o culturalmente attesa per il sesso assegnato alla nascita, e neppure con eventuali variazioni biologiche (cromosomi, fenotipo sessuale, ormoni), sebbene alcuni studi abbiano ipotizzato una probabile influenza neuroanatomica, neurofisiologica o dell'esposizione prenatale ad interferenti endocrini sullo sviluppo dell'identità di genere<sup>12</sup>.

L'identità di genere è la percezione soggettiva di appartenenza ad una certa condizione sessuale, sia nell'ottica binaria, in cui il genere maschile e femminile sono nettamente dicotomici, sia non binaria, per cui il genere è un continuum di possibilità intermedie<sup>13</sup>: la persona transgender ha sviluppato una

<sup>11</sup> Arthur Palmer Arnold, professore emerito di biologia e fisiologia integrativa presso l'Università della California, Los Angeles (UCLA) ha concettualizzato come "sexoma" l'insieme di tutte le influenze epigenetiche sulle reti interconnesse di molecole implicate nell'espressione di fenotipi sessuali morfo-funzionali cellulari e di apparato, i quali sono modificabili, "pulsatili", variabili.

<sup>12</sup> J. RISTORI *et al.*, *Brain sex differences related to gender identity development: genes or hormones?* in *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 6, 2020, 2223; A.D. FISHER, J. RISTORI, G. MORELLI, M. MAGGI, *The molecular mechanism of sexual orientation and gender identity*. in *Molecular and Cellular Endocrinology*, 467, 2018 3-13; I. SAVIC, S. ARVER, *Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals*, in *Cerebral Cortex*, 21 2011, 2525-2533; E. HOEKZEMA *et al.*, *Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter in the gender dysphoric brain*, in *PsychNeurEnd*, 2015, 55, 59-71; E.LUDERS *et al.*, *Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism*, in *Neuroimage*, 46, 2009, 904-907; E.LUDERS *et al.*, *Increased cortical thickness in male-to-female transsexualism*, in *Journal of Behavioral and Brain Science*, 2, 2012, 357-362. AM.V. FONTANARI *et al.*, *Serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor in patients with gender identity disorder*, in *Journal of Psychiatric Research*, 47, 10, 2013, 1546-1548; J.BAKKER *et al.*, *Kisspeptin and neurokinin B expression in the human hypothalamus: relation to reproduction and gender identity*, in *Handbook of Clinical Neurology*, 180, 2021, 297-313; A. GARCIA-FALGUERAS, D.F. SWAAB, *A sex difference in the hypothalamic uncinat nucleus: relationship to gender identity*, in *Brain*, 131, 2008, 3123-3146; F.P. KRUIJVER *et al.*, *Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus*, in *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85 2000, 2034-2041; I. SAVIC, A. GARCIA-FALGUERAS, D.F. SWAAB, *Sexual differentiation of human brain in relation to gender identity and sexual orientation*, in *Progress in Brain Research*, 186, 2010, 41-62; L. SIMON *et al.*, *Regional grey matter structure differences between transsexual and healthy controls. A voxel based morphometry study*, in *PLoS ONE*, 8, 2013, 83947.

<sup>13</sup> Cisgender: persona che percepisce la propria identità coerente con il sesso assegnato alla nascita. Transgender: persona che percepisce la propria identità discrepante con il sesso assegnato alla nascita. Bigender: persona che si percepisce in entrambe le identità sessuali ben distinte, simultaneamente o alternativamente, in momenti e situazioni diverse. Demigender: persona che si riconosce solo parzialmente e non completamente in una particolare identità di genere. Genderqueer: termine "ombrello" che comprende persone che non riconoscono un'identità di genere binaria. Include: Genderfluid: persone che percepiscono un'identità fluida, che fluttua in uno spettro di possibilità intermedie di genere, a seconda delle circostanze; Agender (o genderless): persone che non percepiscono un'identità di genere. Pangender: persone che percepiscono un'identità di genere complessa, costituita da molteplici espressioni.

identità di genere incoerente con il sesso biologico assegnato alla nascita in base del fenotipo genitale osservato.

La scelta di definizioni appropriate assume rilevanza particolare nelle questioni di genere, pertanto sono stati col tempo affinati acronimi per indicare esattamente le persone transgender, ciascuna nella propria soggettività, binaria o non binaria: gli stessi termini risultano essere inclusivi anche delle persone intersessuali che, come precedentemente descritte, si discostano dal fenotipo binario tipico ed il cui sesso biologico non corrisponde propriamente alle categorie maschile o femminile<sup>14</sup>.

Essere una persona transgender è una condizione e non un disturbo della dimensione sessuale e di genere: la depatologizzazione dell'incongruenza di genere da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha rappresentato un cambiamento epocale nell'inquadramento culturale delle variazioni identitarie di genere e soprattutto nell'approccio sanitario alle tematiche di salute che le riguardano<sup>15</sup>.

Il cambio di paradigma nel concettualizzare la condizione transgender è stato codificato anche nella penultima edizione del Manuale diagnostico e Statistico degli Psichiatri (DSM-5), in cui l'incongruenza di genere non è più considerata un disturbo mentale dell'identità di genere, né una parafilia, ma viene presa in considerazione dal punto di vista clinico solamente quando percepirla comporta una profonda sofferenza affettiva e cognitiva, definita disforia di genere<sup>16</sup>.

È difficile riuscire ad avere una stima precisa sulla dimensione numerica delle persone transgender nella popolazione generale, in quanto gli studi si basano su dati prettamente clinici, forniti dai Centri preposti per la diagnosi, il counseling e le terapie nel percorso di affermazione del genere, e dunque la proporzione risulta sotto-stimata.

Con tali limitazioni, i dati della letteratura internazionale indicano che la percentuale delle persone transgender si attesta intorno allo 0.5-1.1% della popolazione mondiale<sup>17</sup>; in Italia quindi il numero si aggirerebbe intorno a 400.000 persone.

<sup>14</sup> Da: *Glossario di Medicina di Genere*, a cura del Gruppo di Lavoro "Comunicazione e Informazione" dell'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere (ISS), con la collaborazione di W.Malorni, M.Pierdominici, M.Marconi, approvato in seduta plenaria il 16 giugno 2022. AMAB (*Assigned Male At Birth*, maschio assegnato alla nascita) Acronimo utilizzato per indicare uomini cisgender, donne transgender, persone non binarie assegnate maschi alla nascita. AFAB (*Assigned Female At Birth*, femmina assegnata alla nascita) Acronimo utilizzato per indicare donne cisgender, uomini transgender, persone non binarie assegnate femmine alla nascita.

<sup>15</sup> *International Classification of Diseases (ICD-11)*, approvata dall'OMS durante la 72° Assemblea Mondiale della Sanità (Ginevra, 25 maggio 2019) ed entrata in vigore il 1 gennaio 2022. L'incongruenza di genere è stata rimossa dal capitolo «*Mental and Behavioural Disorders*» e spostata nel nuovo capitolo «*Conditions related to Sexual Health*».

<sup>16</sup> American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth Edition (DSM-5)*, 2013. La disforia di genere è stata introdotta come una nuova classe diagnostica in un capitolo dedicato, separato da quello delle parafilie e delle disfunzioni sessuali, per indicare un profondo disagio clinicamente significativo che può insorgere (ma non necessariamente) nei confronti delle caratteristiche sessuate del proprio corpo, ritenuto estraneo nei casi di incongruenza di genere. Non tutte le persone transgender soffrono di disforia di genere, solo un sottogruppo. Nell'ultima revisione del testo (DMS-5-TR, marzo 2022) è stato aggiunto un settimo criterio diagnostico per la disforia di genere (espressione di genere inappropriata), ma soprattutto sono state introdotte specifiche modifiche del linguaggio condiviso dalla comunità scientifica, coerentemente con la depatologizzazione e la ri-concettualizzazione delle variazioni identitarie di genere.

<sup>17</sup> S. Di GRAZIA, *Scegliere di stare lì*, in *Recenti Progressi in Medicina*, 112, 9, 2021, 597.

Le ricerche basate su sondaggi e questionari, invece, offrono il vantaggio strategico di riprodurre un quadro quali-quantitativo più completo della popolazione di riferimento, in quanto includono dati provenienti da auto-dichiarazioni della propria identità di genere: la proporzione stimata della popolazione transgender si attesta dunque attualmente allo 0.3-7.7% tra le persone adulte ed al 2.5-8.4% tra bambini ed adolescenti<sup>18</sup>.

La stima delle persone transgender rappresenta un primo passo concreto per valutarne i reali bisogni di salute e l'impatto effettivo nella pianificazione dei percorsi di cura.

### 3. Il profilo di salute della popolazione transgender: fattori di rischio

Il diritto alla salute è riconosciuto dall'OMS come fondamentale ed universale per l'individuo e la collettività<sup>19</sup>, ed è stato recepito e tutelato dalla giurisprudenza a livello nazionale<sup>20</sup>, europeo<sup>21</sup> ed internazionale<sup>22</sup>.

In particolare, la salute sessuale è considerata una dimensione molto importante della salute e del benessere generale di ciascun individuo<sup>23</sup>.

L'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) ha stabilito che il raggiungimento ed il mantenimento della salute sessuale è realizzabile solamente se vengono rispettati, protetti e garantiti i diritti sessuali e riproduttivi della persona, definiti in maniera dettagliata e sistematica sulla base imprescindibile dei principi fondamentali su cui si fondano i diritti umani.<sup>24</sup>

---

<sup>18</sup> E. COLEMAN ET AL., *Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, Version 8*, in *International Journal of Transgender Health*, 23, 1, 2022, S1-S259.

<sup>19</sup> Art. 25 della Dichiarazione Universale dei Diritti Umani adottata dall'Assemblea Generale dell'ONU il 10-12-1948: «Ogni individuo ha diritto ad un tenore di vita sufficiente a garantire la salute e il benessere proprio e della sua famiglia, con particolare riguardo all'alimentazione, al vestiario, all'abitazione, alle cure mediche e ai servizi sociali necessari; e ha diritto alla sicurezza in caso di disoccupazione, malattia, invalidità, vedovanza, vecchiaia o in ogni altro caso di perdita dei mezzi di sussistenza per circostanze indipendenti dalla sua volontà. La maternità e l'infanzia hanno diritto a speciali cure e assistenza. Tutti i bambini nati nel matrimonio o fuori di esso devono godere della stessa protezione sociale».

<sup>20</sup> Art. 32 della Costituzione Italiana, approvata il 22-12-1947 «La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana».

<sup>21</sup> Art. 11 della Carta Sociale Europea, il trattato del Consiglio d'Europa adottato a Torino il 18-10-1961, entrata in vigore il 26-2-1965 e stata rivista a Strasburgo il 3-5-1996. La versione riveduta della carta è stata ratificata dall'Italia con la legge n. 30 del 9-2-1999, entrata in vigore il 24-2-1999.

<sup>22</sup> Art. 12 della Convenzione internazionale sui diritti economici, sociali e culturali (ICESCR) redatta dal Consiglio economico sociale dell'ONU nel 1966, entrata in vigore il 3-1-1976, plurirratificata (ultima versione: Protocollo opzionale del 6-5-2013)

<sup>23</sup> *World Association for Sexual Health (WAS 2008)* «Le persone transgender dovrebbero essere in grado di individuare ed esprimere la propria identità di genere senza stigma, discriminazione, esclusione e violenza».

<sup>24</sup> *International Planned Parenthood Federation (IPPF)*, 2008: «I diritti sessuali si fondano ed appellano a ben definiti diritti umani: diritto alla parità, alla partecipazione, alla vita, alla libertà, alla sicurezza, al rispetto della vita privata, all'autodeterminazione, alla libertà di pensiero e di opinione, alla salute, all'educazione ed all'informazione, alla scelta di costituire una famiglia, all'applicazione dei principi di responsabilità e riparazione».

La tutela e la garanzia dei diritti sessuali e riproduttivi sono compiti precipui della giurisprudenza e delle istituzioni politiche nazionali<sup>25</sup>, europee<sup>26</sup> ed internazionali<sup>27</sup>.

Peraltro, il godimento di tali diritti si realizza concretamente attraverso la promozione della salute generale e sessuale tramite azioni di pertinenza socio-sanitaria, volte ad identificare l'asimmetria dei determinanti di salute in una certa popolazione e a programmare percorsi personalizzati di prevenzione, diagnosi e cura, che si propongono di abbattere le disuguaglianze di salute.

I determinanti di salute sono molteplici e, a partire dagli anni '70, sono stati concettualizzati in svariati modelli teorici di riferimento, che in Europa si rifanno alla cultura nord-europea di welfare e trovano sintesi nel ben noto "modello Arcobaleno", in cui fattori biologici, stili di vita e risorse relazionali influenzano e sono influenzati da varie condizioni di vita e di lavoro, da situazioni socio-economiche, culturali ed ambientali<sup>28</sup>.

Le persone transgender gravitano in un modello ancora fortemente perturbato dal punto di vista socio-sanitario: subiscono stress cronico legato sia al proprio percorso intimo di consapevolezza dell'incongruenza di genere e di cammino lungo il difficile percorso di affermazione di genere, sia ad eventi interiorizzati del contesto culturale, sociale e lavorativo esterno; l'accesso a cure di qualità, specie nell'ambito della salute mentale, è difficoltoso; la prevenzione è inadeguata, riguardo alla scarsità sia di corretti stili di vita, sia di valutazione mirata dei potenziali fattori di rischio, sia dell'accesso agli screenings; le terapie di affermazione del genere sono somministrate a dosaggi off-label e prolungati nel tempo.

Purtroppo però, la valutazione delle conseguenze di tutto ciò sul profilo di salute delle persone transgender annaspa tra interrogativi e speculazioni, poiché esistono scarse evidenze cliniche, poche pubblicazioni, studi limitati su campioni numericamente modesti e soprattutto pochi dati sugli effetti a lungo termine dell'esposizione ad alte dosi delle terapie ormonali utilizzate nei percorsi medici di affermazione del genere.

A prescindere dal trattamento endocrino, che non è obbligatorio per tutte le persone ma frutto di libera e reversibile scelta, i risultati preliminari degli studi indicano comunque un profilo di salute psico-fisica peggiore della popolazione transgender rispetto alla popolazione generale, strettamente correlate ad un incremento di fattori di rischio patogenetico rispetto ai controlli.

<sup>25</sup> Ufficio Nazionale Antidiscriminazioni Razziali (UNAR) Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per le Pari Opportunità, *Strategia nazionale LGBT+ 2022-2025 per la prevenzione ed il contrasto delle discriminazioni per l'orientamento sessuale e identità di genere*. L'acronimo LGBTQIA+ (lesbiche, gay, bisessuali, transgender, queer, asessuali + altre variabili) è un'evoluzione dell'acronimo LGB creato negli anni '80 per rappresentare le persone non eterosessuali. Attualmente rappresenta il termine di autodesignazione della comunità di persone con variegata identità di genere e diverso orientamento sessuale.

<sup>26</sup> La Strategia europea per l'uguaglianza LGBTIQ 2020-2025, presentata il 12 novembre 2020 dalla Commissione Europea.

<sup>27</sup> Attualmente solo 58 Stati membri dell'ONU hanno promulgato norme sui "crimini d'odio" con riferimento esplicito ad atti discriminatori contro la comunità LGBTQIA+. Il divieto di discriminazione per l'orientamento sessuale è previsto solamente in 18 Carte Costituzionali, di cui 5 estendono il divieto anche per l'identità di genere, 1 estende il divieto anche per l'espressione di genere e nessuno per i disturbi di differenziazione sessuale.

<sup>28</sup> G. DAHLGREN, M. WITEHEAD, *The Dahlgren-Whitehead model of health determinants: 30 years on and still chasing rainbows*, in *Public Health*, 199, 2021, 20-24.



In particolare, è stata rilevata una significativa prevalenza di malattie psichiatriche<sup>29</sup>, infettive e croniche non trasmissibili (MCNT<sup>30</sup>).

### 3.1. Lo stress psicologico

La popolazione transgender rappresenta una minoranza sessuale e dunque è soggetta allo *stress da minoranza*, un termine coniato per definire quella condizione di profondo disagio psicologico dovuto alla percezione di molteplici manifestazioni esterne nei confronti della propria identità di genere (discriminazioni, pregiudizi, stigma, transfobia, misgendering, vittimizzazione) a cui la persona oppone un'eccessiva vigilanza anticipatoria, o spesso ne internalizza i contenuti giungendo a negare, rifiutare e provare addirittura avversione per il proprio stato identitario o espressivo (transfobia interiorizzata).<sup>31</sup>

Queste componenti che caratterizzano lo stress da minoranza sono state riconosciute essere specifici elementi aggiuntivi di rischio cui le persone transgender sono esposte, determinandone la maggiore suscettibilità a disturbi psicopatologici rispetto alla popolazione generale: sindrome ansioso-depressiva<sup>32</sup>, disturbi del comportamento alimentare<sup>33</sup>, disturbo post-traumatico da stress<sup>34</sup>, abuso di sostanze e dipendenze<sup>35</sup>, suicidio<sup>36</sup>.

Tra questi, la depressione occupa un posto di rilievo clinico importante: in Italia il 40% delle persone transgender binarie è depressa, con un picco del 60% nella popolazione non binaria ed un'incidenza complessiva superiore a 10 volte rispetto alla popolazione generale<sup>37</sup>.

<sup>29</sup> F. TERMORSHUIZEN *et al.*, *The risk of psychosis for transgender individuals: a Dutch national cohort study*, in *Psychological medicine*, 53, 16, 2023, 7923-7932.

<sup>30</sup> Si definiscono Malattie Croniche Non Trasmissibili (MCNT) le patologie "non contagiose", multifattoriali, che si sviluppano lentamente per la prolungata esposizione a specifici fattori di rischio e che hanno un lento decorso temporale. Sono incluse nell'elenco le patologie cardiovascolari (es: ipertensione, infarto del miocardio, ictus), il diabete, le malattie respiratorie croniche (es: broncopatia cronica ostruttiva), alcuni tipi di cancro (es: ca polmone, ca colon, ca mammella), le patologie neurodegenerative (es: Alzheimer) e le malattie dell'apparato locomotore

<sup>31</sup> *Minority stress* (Virginia Brooks, 1981) «Uno stato che interviene tra i fattori di stress sequenziali antecedenti ad uno stato minoritario culturalmente sanzionato, il conseguente pregiudizio e discriminazione, l'impatto di queste forze sulla struttura cognitiva dell'individuo con il conseguente riadattamento o fallimento adattativo»

<sup>32</sup> A. HAJEK, H.H. KONIG, E. BUCZAK-STEC, M. BLESSMANN, K. GRUPP, *Prevalence and determinants of depressive and anxiety symptoms among transgender people: results of a survey*, in *Healthcare*, 11, 5, 2023, 705; R. KRAMER, C.M. AARNIO-PETERSON, L.A. CONARD, K.R. LENZ, A. MATTHEWS *Eating disorder symptoms among transgender and gender diverse youth*, in *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 29, 1, 2024, 30-44.

<sup>33</sup> K.HEIDEN-ROOTES, W. LINSSENMEER, S. LEVINE, M. OLIVERAS, M. JOSEPH, *A scoping review of the research literature on eating and body image for transgender and nonbinary adults*, in *International Journal of Eating Disorders*, 11 2023, 111.

<sup>34</sup> M. MARCHI *et al.*, *Post-traumatic stress disorder among LGBTQ people: a systematic review and meta-analysis*, in *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 32, 2023, e44.

<sup>35</sup> R. RUPPERT, S.K. KATTARI, S. SUSSMAN, *Review: prevalence of addictions among Transgender and gender diverse subgroups*, in *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(16), 2021, 8843.

<sup>36</sup> M. MARCHI *et al.*, *Self-harm and suicidality among LGBTIQ people: a systematic review and meta-analysis*, in *International Review of Psychiatry*, 34, 3-4, 2022, 240-256.

<sup>37</sup> *Studio sullo stato di salute della popolazione transgender adulta in Italia*, cit., 7.

Studi recenti hanno proposto una nuova teoria patogenetica, che vede le esperienze quotidiane e sfumate di ostilità basate su stereotipi come una forma di “microaggressione ripetuta”, in grado di minare l’equilibrio mentale dei gruppi minoritari di popolazione, specie di quello delle persone transgender<sup>38</sup>.

Le evidenze cliniche suggeriscono la necessità imprescindibile di affiancare alle terapie psicologiche di rinforzo dell’adattamento psico-fisico alle condizioni di stress una programmazione multidisciplinare di strategie contro lo stigma e la discriminazione, per fornire un supporto socio-sanitario adeguato e soprattutto efficace nella prevenzione delle recidive.

Lo stress da minoranza che fonda i disturbi psicopatologici delle persone transgender non ha nulla a che vedere con la disforia di genere, la condizione di profonda sofferenza generata dall’incongruenza tra il genere percepito/esperito e quello assegnato alla nascita, che non è presente in tutte le persone, ma è in grado di sostenere uno stato cronico di stress, responsabile di malessere psico-fisico<sup>39</sup>.

### 3.2. Gli stili di vita

L’impatto degli stili di vita<sup>40</sup> sulla salute fisica e mentale<sup>41</sup> è ampiamente comprovato in letteratura scientifica. L’adozione di comportamenti corretti rappresenta il presupposto fondamentale per promuovere il benessere generale delle persone, il fisiologico equilibrio del sistema immuno-neuro-endocrino, nonché la prevenzione delle NT), responsabili di oltre il 70% delle cause di morte nel mondo, specie nei paesi a basso e medio reddito.

Pertanto, le azioni multilivello per il contrasto di condotte poco salutari nella popolazione costituiscono un obiettivo prioritario nelle agende sanitarie nazionali ed internazionali<sup>42</sup>, al fine di ridurre i fattori di rischio delle MCNT<sup>43</sup>, di promuovere equamente lo stato generale di salute<sup>44</sup> ed anche di ridurre i costi sanitari<sup>45</sup>.

I dati della letteratura a livello internazionale sono unanimi nel riferire quanto l’adozione di stili di vita poco salutari sia maggiore nella popolazione transgender rispetto a quella generale.

Per quanto concerne l’attività fisica, le persone transgender sono più inattive rispetto a quanto i dati riportano per la popolazione generale, seppure costituisca un campione eterogeneo.

Molti fattori possono essere chiamati in causa per giustificare tale dato.

<sup>38</sup> M. MARCHI *et al.*, *Microaggression toward LGBTIQ people and implications for mental health: a systematic review*, in *International Journal of Social Psychiatry*, 70, 1, 2024, 23-35.

<sup>39</sup> DMS-5-TR (marzo 2022), cit, 5.

<sup>40</sup> Alimentazione, attività fisica, abitudini voluttuarie (fumo, alcool, abuso di sostanze).

<sup>41</sup> I. SHARMA, AV. MARWALE, R. SIDANA, ID. GUPTA, *Lifestyle modification for mental health and well-being*, in *International Journal of Psychiatry*, 66, 3, 2024, 219-234.

<sup>42</sup> V. PALERMO ET AL., *Strategie di formazione per la promozione di stili di vita salutari in contesti opportunistici*, in *Bollettino epidemiologico nazionale*, 2, 2, 2021, 29-35.

<sup>43</sup> WHO Regional office for Europe, *Action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases in the WHO European Region 2016-2025*. Copenhagen: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2016-2582-42338-58618>.

<sup>44</sup> S. AMIRI, N. MAHMOOD, S. JUNADI, MAB. KHAN, *Lifestyle interventions improving health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials*, in *Journal of education and health promotion*, 13, 2024, 193.

<sup>45</sup> S. GOODELL, *Is an accountable care organization right for you?*, 2020 available on-line: <https://www.webmd.com/health-insurance/accountable-care-organizations>.

In termini generali, i professionisti della salute ancora lesinano sulla promozione di una regolare attività motoria, di comprovato effetto benefico sul benessere psicofisico attraverso complessi meccanismi epigenetici<sup>46</sup>, sebbene le organizzazioni sanitarie internazionali abbiano approntato in merito precise linee guida<sup>47</sup>, relativamente ai diversi contesti geografici, economici, politici, socio-culturali e religiosi.

Nello specifico, le persone transgender hanno maggiore tendenza ad evitare situazioni in cui possono essere vittime di molestie fisiche o verbali in virtù della propria identità e/o espressione di genere, come palestre, spogliatoi, bagni<sup>48</sup>.

Riguardo all'alimentazione, sono frequenti i disturbi compulsivi del comportamento alimentare (*binge eating disorders*, digiuni, consumo di pillole dimagranti e lassativi, oppure di bevande iperproteiche per l'incremento della massa muscolare), e l'assunzione di regimi dietetici sbilanciati, con scarso consumo di frutta, verdura, latte e ricorso a fast food o bibite analcoliche.<sup>49</sup>

Analogamente, la popolazione transgender va più facilmente incontro a disturbi compulsivi dell'assunzione di alcool (*binge drinking*) se paragonata ai comportamenti e alle abitudini di uomini e donne in generale<sup>50</sup>.

L'abitudine tabagica è risultata pure più diffusa nella popolazione transgender rispetto a quella generale.

La maggiore vulnerabilità delle persone transgender all'abuso alcoolico, tabagico ed ai disturbi del comportamento alimentare è stata messa in relazione a condizioni di maggiori stressors sociali legati a discriminazioni, pregiudizi, stigma, transfobia, ad una maggiore esposizione alla violenza verbale e fisica, ad inadeguati livelli di supporto sociale, con conseguente incremento di malattie psichiatriche<sup>51</sup>.

Riguardo alle condotte sessuali, i dati internazionali indicano una maggiore prevalenza maggiore dell'infezione da HIV nella popolazione transgender, specialmente nelle persone AMAB, rispetto allo 0.3% degli uomini ed allo 0.2% delle donne, riportato per la popolazione generale.

<sup>46</sup> A. PLAZA-FLORIDO *et al.*, *Transcriptional and epigenetic response to sedentary behavior and physical activity in children and adolescent: a systematic review*, in *Frontiers in Pediatrics*, 10, 2022, 993123.

<sup>47</sup> F.C. BULL *et al.*, *World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behavior*, in *British Journal of Sports Medicine*, 54, 24, 2020, 1451-1462.

<sup>48</sup> S.J. ELLIS, J. MCNEIL, L. BAILEY. *Gender, stage of transition and situational avoidance: a UK study of trans people's experiences*, in *Sexual and Relationship Therapy*, 29, 3, 2014, 351-64.

<sup>49</sup> A. BISHOP, F. OVERCASH, J. MCGUIRE, M. REICKS, *Diet and Physical Activity Behaviors Among Adolescent Transgender Students: School Survey Results*, in *Journal of Adolescent Health*, 66, 4, 2020, 484-490. CE. GUSS ET AL. *Disordered weight management behaviors, nonprescription steroid use and weight perception in transgender youth*, in *Journal of Adolescent Health*, 60, 1, 2017, 17-22.

<sup>50</sup> E.C. WILLIAMS *et al.*, *Receipt of evidence-based alcohol-related care in a national sample of transgender patients with unhealthy alcohol use: overall and relative to non-transgender patients*, in *Journal of Substance Abuse Treatment*, 131, 2021, 108565.

<sup>51</sup> L. KCOMT, R.J. EVANS-POLCE, C.J. BOYD, S.E. MCCABE. *Association of transphobic discrimination and alcohol misuse among transgender adults: results from the U.S. transgender survey*, in *Drug and Alcohol Dependence*, 215, 2020, 108223.

In Italia, una ricerca condotta dall'Istituto Superiore di Sanità ha messo in luce risultati significativi e dettagliati in tal senso, che confermano sostanzialmente i dati della letteratura internazionale<sup>52</sup>.

Dunque, l'adozione di stili di vita poco salutari espone potenzialmente le persone transgender ad una qualità di vita peggiore rispetto alla popolazione di riferimento, nonché ad un rischio superiore di futura malattia.

### 3.3. Le terapie ormonali

Le persone transgender che desiderano intraprendere un percorso medico di affermazione del genere (previa accertata soddisfazione dei criteri diagnostici di incongruenza di genere, laddove richiesti) vengono sottoposte, in Centri Specializzati, a specifiche terapie ormonali, che nelle persone transgender AMAB devono esercitare sull'organismo un'azione congiunta de-mascolinizzante (farmaci anti-androgenici) e femminilizzante (terapie estrogeniche), mentre viceversa nelle persone transgender AFAB devono produrre un effetto mascolinizzante, per cui si utilizzano preparati con testosterone.

I protocolli terapeutici, per quanto soggetti a raccomandazioni ed a linee guida internazionali, devono essere personalizzati e monitorati nel tempo, tenendo conto innanzitutto delle singole scelte, necessità ed obiettivi, ma anche dell'età di inizio dei trattamenti, del profilo di salute fisica e mentale delle persone che ne può inficiare l'indicazione o predisporre all'insorgenza di collateralità importati e di condizioni di rischio di sviluppare una futura malattia<sup>53</sup>.

Il potenziale patogenetico sull'organismo degli steroidi sessuali è stato ampiamente studiato in letteratura nella popolazione generale, relativamente alle terapie ormonali sostitutive, o ai trattamenti con farmaci che ne contrastano l'azione, approntati in varie situazioni fisiologiche e/o patologiche<sup>54</sup>.

Gli effetti potenzialmente patogenetici non sono semplicemente correlati alle caratteristiche individuali, come età, fasi ormonali della vita, fattori di rischio pre-esistenti, profilo fisio-patologico, ma dipendono anche dal tipo e dalla forma dell'ormone somministrato, dal dosaggio, dall'associazione

<sup>52</sup> Lo "Studio sullo stato di salute della popolazione transgender adulta in Italia", rappresenta il primo progetto rivolto alla salute dei transgender in Italia, iniziato nel 2018 e condotto dal Centro di Riferimento della Medicina di Genere dell'ISS, in collaborazione con centri clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale e associazioni/collettivi transgender. I dati preliminari sono stati presentati nel giugno 2022. Relativamente all'attività fisica, è stata riportata una prevalenza di sedentarietà nelle persone AMAB (64% transgender AMAB vs 33% uomini) piuttosto che nelle persone AFAB (58% transgender AFAB vs 42% donne). L'abitudine tabagica è incrementata soprattutto per le persone transgender AFAB che fumano nel 37% dei casi, contro il 25% degli uomini ed il 19% delle donne, come riportato dall'ISTAT per la popolazione generale. Il consumo eccessivo di alcolici è maggiormente diffuso nelle persone transgender AFAB (15% vs 5% delle donne), ma anche nelle persone transgender AMAB (19% vs 10% degli uomini).

<sup>53</sup> E.COLEMAN *et al.*, *op.cit.*, 5.

<sup>54</sup> La prescrizione di estrogeni e/o progestinici è di comune prassi ginecologica nelle diverse fasi della vita femminile; gli androgeni sono utilizzati negli uomini affetti da ipogonadismo primario, secondario o per contrastare l'andropausa, oppure nelle donne non candidate a terapia sostitutiva che soffrono di sindrome urogenitale intensa e disturbi ipoattivi del desiderio sessuale; mentre i farmaci antiandrogenici vengono impiegati negli uomini con carcinoma prostatico avanzato, o per modulare comportamenti aggressivi in corso di patologie neuropsichiatriche, neurodegenerative e demenze, oppure nei casi di virilizzazione femminile, con irsutismo, acne ed alopecia.

farmacologica, dal profilo dei recettori cellulari che captano il segnale e dalla cascata di risposte molecolari che ne consegue.

Pertanto, analogamente a quanto approntato per la popolazione cisgender, sono state redatte raccomandazioni e linee guida per selezionare correttamente le persone candidate alla terapia steroidea, per stabilirne il tipo, il dosaggio, la durata, la tempistica del controllo laboratoristico e per monitorarne clinicamente gli eventuali effetti avversi o patogenetici nel tempo<sup>55</sup>.

Nella popolazione transgender sottoposta a terapia di affermazione di genere, i dati a breve-medio termine sembrano confermare gli stessi effetti sul metabolismo tissutale ed organico e lo stesso rischio di malattia osservati nella popolazione generale, con prevalenza generalmente sovrapponibile<sup>56</sup>.

Studi recenti hanno tuttavia dimostrato nella popolazione transgender sottoposta a terapia di assegnazione di genere un aumentato rischio di malattia per alcune condizioni morbose, quali l'osteopenia e/o osteoporosi<sup>57</sup>, la malattia cardiovascolare e tromboembolica<sup>58</sup>, la policitemia<sup>59</sup>.

Analogamente, alcuni studi condotti su adolescenti cisgender e transgender hanno riscontrato modificazioni di alcuni parametri biochimici. Mentre i valori di colesterolo, trigliceridi ed LDL non mostrano differenze significative con la popolazione cisgender sottoposta a terapia steroidea, gli adolescenti AFAB presentano livelli sierici minori di HDL e viceversa le adolescenti AMAB hanno valori più elevati.<sup>60</sup>

Sebbene preliminari e bisognosi di ulteriori verifiche, i dati assumono una grande importanza per affinare e personalizzare percorsi dedicati di monitoraggio terapeutico, in ottica di equità di cura.

Nella valutazione dell'impatto delle terapie ormonali sul profilo di salute delle persone transgender, una considerazione su cui si potrebbe riflettere ed indagare riguarda il fatto che l'assetto cromosomico cellulare non può essere cambiato.

È noto che in fase embrionale pre-gonadica, dunque ancora in assenza degli effetti organizzativi ed attivazionali degli ormoni gonadici, i geni della differenziazione cellulare imprimono un destino cellulare e metabolico dimorfo ed incontrovertibile ad una serie di tessuti<sup>61</sup>.

Poiché gli ormoni sessuali sono fattori di trascrizione coinvolti profondamente in molteplici processi cellulari ed organici, c'è da chiedersi se il loro impatto continuativo e ad alto dosaggio sulla fisiologia di cellule connotate biologicamente in modo antagonista non possa conferire a lungo termine alle

<sup>55</sup> E. COLEMAN *et al.*, *op.cit.*, 5.

<sup>56</sup> *Ibidem*.

<sup>57</sup> C.M. WIEPJES *et al.*, *Fracture risk in trans woman and trans men using long-term gender-affirming hormonal treatment: a nationwide cohort study*, in *Journal of Bone and Mineral Research*, 35, 1, 2020, 64-70; N.C. SWE *et al.*, *The effects of gender-affirming hormone therapy on cardiovascular and skeletal health: a literature review*, in *Metabolism Open*, 13, 2022, 100173.

<sup>58</sup> M.S. IRWIG, *Cardiovascular health in transgender people*, in *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 19, 3, 2022, 243–251. N.C. SWE *et al.*, *op.cit.*, 8.

<sup>59</sup> A. ANTUN *et al.*, *Longitudinal changes in hematologic parameters among transgender people receiving hormone therapy*, in *Journal of the Endocrine Society*, 4, 11, 2020, 1–11.

<sup>60</sup> N.J. NOKOFF *et al.*, *Body composition and markers of cardiometabolic health in transgender and gender-diverse youth in the United States*, in *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101, 11, 2016, 4260-4269.

<sup>61</sup> Tessuto cardiaco, adiposo, corticale surrenalico e nuclei nigro-striatali dell'encefalo.

persone transgender rischi patologici aggiuntivi, rispetto a quanto accade nella popolazione cisgender di pari cariotipo in cui c'è coerenza tra assetto cromosomico ed ormonale.

Naturalmente queste considerazioni non devono condurre ad una posizione di riduzionismo biologico: tuttavia, le terapie di assegnazione del genere hanno un forte impatto biologico-molecolare sull'organismo e costituiscono tasselli fondamentali nel mosaico che compone il profilo di salute della comunità transgender, ancora è in parte negletto e meritevole di studio ed attenzione in tutte le sue varieguate componenti e sfaccettature.

Un ultimo aspetto legato alle terapie ormonali per l'affermazione del genere riguarda il rischio di mortalità, che nelle persone transgender risulta aumentato di 2 volte rispetto alla popolazione generale: tuttavia, l'analisi retrospettiva delle cause di morte ha portato ad escludere le conseguenze del trattamento steroideo ad alto dosaggio. I decessi delle donne transgender AMAB sembrano essere correlati a malattie cardiovascolari, a conseguenze dell'infezione da HIV, al cancro ai polmoni, e a suicidio, mentre gli uomini transgender AFAB muoiono principalmente per cause non naturali<sup>62</sup>.

Risultano dunque fondamentali la rilevazione delle comorbidità esistenti prima della diagnosi della malattia, ma soprattutto il contrasto alle situazioni di disagio psicologico e di stress da minorità.

Va ricordato che la scelta di inserire anche una fase chirurgica di affermazione del genere può modificare ulteriormente il futuro profilo di salute in quanto l'intervento, oltre al rimodellamento plastico dei genitali esterni ed interni, comporta gonadectomia bilaterale, con ulteriori modificazioni dell'assetto ormonale.

### 3.4. Gli screening oncologici

Gli *screenings* oncologici sono esami condotti su una fascia di popolazione apparentemente sana ma a maggior rischio di sviluppare una determinata patologia tumorale, allo scopo di individuarla precocemente, in una fase clinicamente silente, quando è più facilmente curabile (prevenzione secondaria).

Gli studi hanno dimostrato che le persone transgender hanno un maggiore rischio oncologico per alcuni tipi di tumore ormono-sensibili, di cui si ipotizza una probabile causa iatrogena legata ai dosaggi elevati e continuativi delle terapie estrogeniche cui fanno ricorso nei percorsi di assegnazione del genere, anche se i dati sull'impatto a lungo termine dei trattamenti steroidei sono ancora pochi<sup>63</sup>.

Le donne transgender AMAB sottoposte a terapia estrogenica sembrano esperire una maggiore incidenza di cancro alla mammella ed alla prostata rispetto agli AMAB della popolazione generale, mentre i dati riguardo l'incidenza del carcinoma della cervice uterina, endometriale, ovarico e mammario negli uomini AFAB in terapia androgenica virilizzante sono ancora insufficienti per trarre conclusioni<sup>64</sup>.

<sup>62</sup> C.JM DE BLOK *et al.*, *Mortality trends over five decades in adult transgender people receiving hormone treatment: a report from the Amsterdam cohort of gender dysphoria*, in *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2021.

<sup>63</sup> S.S. JACKSON *et al.*, *Cancer stage, treatment and survival among transgender patients*, in *Journal of the National Cancer Institute*, 113, 9, 2021, 1221-1227.

H. BRAUN *et al.*, *Cancer in transgender people: evidence and methodological considerations*, in *Epidemiologic Reviews*, 39, 1, 2017, 93-107.

<sup>64</sup> E. COLEMAN *et al.*, *op.cit.*, 5.

Nonostante il rischio oncologico, i dati della letteratura depongono per un basso accesso agli screening da parte della popolazione transgender rispetto alla popolazione generale, specialmente tra le donne transgender AMAB che sono maggiormente suscettibili ai tumori ormono-sensibili<sup>65</sup>.

Le ipotesi che potrebbero motivare la latitanza nell'accesso agli *screenings* possono essere bidirezionali.

Da un lato, la popolazione transgender esperisce disagio nel sottoporsi a *tests*, esami o visite mediche in ambiti che coinvolgono la sfera genitale con cui si percepiscono incongruenti od estranei, e non sono previsti spazi dedicati e personale formato nell'approccio di tali delicate situazioni.

Inoltre, spesso non è informata sull'aumentato rischio oncologico che grava sulla sua condizione e sulla necessità di aderire con costanza agli screenings previsti dal sistema sanitario nazionale.

D'altra parte, i programmi di screening si basano sul richiamo anagrafico delle persone: poiché la rettificata anagrafica rappresenta il primo passo nel percorso di affermazione di genere, che può essere autorizzato dal tribunale<sup>66</sup> anche senza avere intrapreso una terapia ormonale o chirurgica<sup>67</sup>, peraltro non obbligatorie, l'uomo transgender AFAB si trova escluso automaticamente dagli screenings mammografici e di rilevamento del Papilloma Virus sulla cervice uterina (HPV test), mentre la donna transgender AMAB non viene sottoposta a controllo periodico dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA).

Occorre inoltre tenere ben presenti le variazioni anatomiche e tissutali indotte agli organi genitali ed ai caratteri sessuali durante il percorso medico o chirurgico di transizione del genere, che possono inficiare il risultato dei *tests* di *screening*, se non adeguatamente considerati<sup>68</sup>

La diretta conseguenza risiede nella sotto-diagnosi o nel ritardo di rilevazione della malattia o dei suoi precursori, con minori possibilità terapeutiche e ridotta sopravvivenza.

Nonostante la prevalenza del rischio oncologico nella popolazione transgender sottoposta ai protocolli terapeutici ormonali, non esistono specifiche raccomandazioni o linee guida diverse da quelle proposte dalle Società Scientifiche per la popolazione generale.

Lo studio italiano dell'Istituto Superiore di Sanità conferma i dati internazionali per gli screenings oncologici con PAP TEST e mammografia, mentre l'adesione della popolazione transgender binaria e soprattutto non binaria allo screening per il cancro del colon-retto è superiore rispetto alla popolazione generale di riferimento, sebbene sarebbe necessaria un'implementazione dei dati<sup>69</sup>.

<sup>65</sup> A.G. LEONE et al., *Position paper of the Italian association of medical oncology on health disparities among transgender and gender-diverse people: the Assisi recommendations*, in *EclinicalMedicine*, November 2023, 65(2):102277.

C.P. HOY-ELLIS, K.I. FREDRIKSEN-GOLDSSEN, H.J. KIM *Utilization of recommended Preventive Health Screenings between Transgender and cisgender older adults in sexual and gender minority communities*, in *Journal of Aging and Health*, 34, 6-8,2022, 844-857.

<sup>66</sup> Legge 164/82.

<sup>67</sup> Sentenza 221/2015 della Corte Costituzionale.

<sup>68</sup> L'uomo transgender AFAB non sottoposto ad intervento chirurgico conserva una vagina ed una cervice uterina rivestite da epitelio estremamente atrofico per effetto delle terapie ormonali, mentre la donna AMAB con neovagina presenta un rischio elevato di alterazioni delle cellule epiteliali legate alla terapia estrogenica.

<sup>69</sup> "Studio sullo stato di salute della popolazione transgender adulta in Italia", cit., 7

Relativamente al PAP TEST, solo il 34% degli uomini transgender AFAB binari effettua lo screening, contro il 78% della popolazione AFAB generale. La percentuale sale all'81% per gli uomini transgender AFAB non binari.

### 3.5. La salute riproduttiva

La salute riproduttiva è stata definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come lo stato di benessere fisico, mentale e sociale, correlato al sistema riproduttivo ed alle sue funzioni<sup>70</sup>.

È dunque una condizione complessa, intimamente connessa a molteplici fattori: la salute sessuale, inquadrata e concretizzata nella dimensione dei diritti umani, la fertilità, legata all'integrità morfo-funzionale dell'apparato riproduttivo ed all'equilibrio ormonale ciclico, la salute psico-fisica e socio-culturale della persona.

La popolazione transgender presenta caratteristiche tali da compromettere a più livelli un buono stato di salute riproduttiva<sup>71</sup>.

L'aspetto più saliente riguarda la fertilità, inficiata in modo più o meno reversibile da molte terapie ormonali utilizzate per l'assegnazione del genere, motivo per cui sono state redatte linee guida e raccomandazioni al fine di regolamentare la crioconservazione dei gameti o, nei ragazzi/e pre-puberi, del tessuto gonadico prima dell'applicazione di alcuni protocolli terapeutici medici o medico-chirurgici<sup>72</sup>.

L'eventuale scelta libera di sottoporsi ad asportazione delle gonadi, senza pregressa crioconservazione dei gameti, conferisce ovviamente sterilità permanente.

Tuttavia, l'attenzione dei professionisti sanitari deve essere volta ad ogni altro aspetto della pianificazione familiare nella popolazione transgender: la gravidanza, il parto, l'allattamento al seno; così come all'impostazione di adeguata contraccezione, ma purtroppo le evidenze cliniche ed i dati della letteratura scientifica sono estremamente scarsi in merito.

Per gli uomini transgender AFAB che hanno conservato le gonadi è possibile condurre a termine una gravidanza, previa interruzione della terapia virilizzante in epoca precedente e contemporanea alla gestazione, anche se non ci sono protocolli validati sul *timing* ottimale di sospensione del testosterone, né tantomeno della ripresa della terapia dopo il parto.

Nonostante il desiderio di genitorialità possa indurre liberamente tale scelta, in realtà il periodo pre-concezionale, gravidico e puerperale costituiscono fattori di rischio per la salute degli uomini transgender AFAB, non soltanto per gli effetti collaterali da deprivazione del testosterone e la scarsa accettazione della sospensione del trattamento mascolinizzante, ma anche per l'insorgenza di disforia di genere legata all'amplificazione, durante la gravidanza, dell'incongruenza tra l'immagine corporea femminile da cui l'uomo transgender si sente estraneo ed il genere percepito, con conseguente tendenza all'isolamento ed alla depressione.

---

Riguardo alla mammografia, solo il 58% degli uomini transgender AFAB binari effettua lo screening, contro il 80% della popolazione AFAB generale. La percentuale sale all'77% per gli uomini transgender AFAB non binari. Riguardo alla ricerca del sangue occulto nelle feci (RSO), il 47% degli uomini transgender AFAB binari effettua lo screening, contro il 33% della popolazione AFAB generale, mentre il 49% delle donne transgender AMAB effettua lo screening, contro il 34% della popolazione generale. La percentuale sale all'67% per la popolazione transgender non binaria.

<sup>70</sup> Organizzazione mondiale della sanità, *Sexual and reproductive health and research*.

<sup>71</sup> K. RODRIGUEZ-WALLBERG *et al.*, *Reproductive health in transgender and gender diverse individuals: a narrative review to guide clinical care and international guidelines*, in *International Journal of Transgender Health*, 24, 1, 2023, 7-25.

<sup>72</sup> E. COLEMAN *et al.*, *op.cit.*, 5.



Per ragioni analoghe, la disforia di genere può acuitarsi persino durante l'allattamento al seno, quando viene percepita l'ipertrofia del residuo ghiandolare dopo essere ricorsi a mastectomia e ricostruzione.

Pertanto, tali scelte vanno attentamente valutate in un contesto specialistico adeguato.

La complessità psicofisica di queste esperienze potrebbero potenzialmente produrre effetti transgenerazionali sulla salute prenatale e futura del bambino, in accordo con le associate teorie epigenetiche, ma non vi sono studi a lungo-termine che lo confermino: si rende pertanto necessaria un'azione preventiva, modulando per gli uomini transgender AFAB percorsi personalizzati di sostegno psicologico alla gravidanza e di stretto monitoraggio dei parametri fisici.

Gli uomini transgender AFAB che non hanno scelto il percorso chirurgico ed hanno mantenuto integri le gonadi ed i caratteri sessuali primari interni, possono necessitare di contraccezione, in quanto il testosterone somministrato per affermare il genere induce amenorrea, ma non sopprime con certezza l'ovulazione, pertanto non ha un chiaro effetto anticoncezionale<sup>73</sup>.

Non ci sono, tuttavia, dati consistenti della letteratura che orientino il medico nella scelta del contraccettivo più idoneo per tale popolazione, sia esso ormonale che di barriera.

Anche nelle donne transgender AMAB potrebbero essere possibili sia la gravidanza, previo trapianto temporaneo dell'utero, con rimozione dell'organo dopo il parto<sup>74</sup>, sia l'allattamento al seno, se indotto con uno specifico protocollo farmacologico ad effetto galattogogo, dei cui effetti collaterali sul neonato non ci sono dati, in quanto solamente pochissimi casi sono stati pubblicati<sup>75</sup>.

La tutela dei diritti sessuali e riproduttivi delle persone transgender è un obiettivo molto importante, che attualmente necessita ancora di studi, ricerche scientifiche ed evidenze cliniche, per potere garantire quella salute riproduttiva che di tali diritti rappresenta la concretizzazione.

#### 4. Conclusioni

Il diritto alla salute generale e sessuale delle persone transgender è tuttora inficiato da lacune conoscitive per scarsi studi scientifici e da numerose criticità nei servizi erogati dal sistema sanitario.

L'appropriatezza clinica si fonda sull'acquisizione di una specifica competenza in materia; dunque, deve essere implementata la formazione specialistica scientifica e culturale degli studenti e dei professionisti a tutti i livelli di assistenza e di cura.

<sup>73</sup> C. KREMPASKY *et al.*, *Contraception across the transmasculine spectrum*, in *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222, 2, 2029, 134–143.

<sup>74</sup> I protocolli sul coinvolgimento e la responsabilità delle figure professionali che formano l'equipe multidisciplinare, sui criteri di candidatura delle pazienti, sulle terapie immunosoppressive e relativo consenso, sui percorsi tecnici ed assistenziali del trapianto di utero sono in fase di sperimentazione in molti paesi europei, tra cui l'Italia. Il Consiglio Superiore di Sanità ha dato parere positivo, nonostante la questione abbia suscitato problemi etici ed economico-sociali. (Parere su: *Protocollo sperimentale per il trapianto di utero* Seduta 13 febbraio 2018).

<sup>75</sup> Protocollo Reisman & Goldstein: estrogeni, progesterone e domperidone. T. REISMAN, Z. GOLDSTEIN. *Case report: Induced lactation in a transgender woman*, in *Transgender Health*, 3, 1, 2018, 24-26; R. WAMBOLDT, S. SHUSTER, B.S. SIDHU, *Lactation induction in a transgender woman wanting to breastfeed: case report*, in *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106, 5, 2021, 2047-2052.

La conoscenza del percorso a tappe, complesso e personalizzato, di riaffermazione del genere deve essere basilare ed approfondita, perché non si traduca in un'ulteriore condizione di diseguaglianza di salute per le persone transgender: va assicurata loro un'assistenza specifica e va valutato nel tempo il *trend* di morbilità rispetto alla popolazione generale a seguito delle terapie ormonali e/o degli interventi chirurgici affrontati durante tale percorso.

L'impatto sul profilo di salute degli stili di vita e dello stress cronico derivato da discriminazione, stigma, pregiudizi, transfobia interiorizzata deve essere tenuto ben presente nei percorsi di prevenzione e di cura; e poiché l'informazione, la consapevolezza e la sensibilizzazione delle persone transgender rispetto agli stili di vita salutari, alla prevenzione oncologica ed alla cura della propria salute risultano fondamentali ed imprescindibili, una particolare attenzione deve essere dedicata alla formazione specifica dei medici di medicina di base e di comunità, in quanto il nucleo delle cure primarie rappresenta il "primo filtro" nell'ascolto delle necessità di salute dei pazienti e nell'educazione alla prevenzione<sup>76</sup>.

È necessario migliorare la presa in carico ambulatoriale ed ospedaliera delle persone transgender e l'accesso a servizi sanitari, in particolare agli screenings oncologici.

Occorre inoltre sviluppare competenze specifiche riguardo alle problematiche relative alla salute riproduttiva, quali la contraccezione, la preservazione della fertilità, la gravidanza, l'allattamento, la menopausa, le malattie sessualmente trasmissibili.

Un approccio competente deve essere riservato anche alle condizioni legate all'invecchiamento della persona transgender.

L'invecchiamento è un fenomeno eterogeneo e multifattoriale risultante da una complessa interazione tra componenti biologiche e fattori socio-culturali.

Dal punto di vista prettamente biologico, l'invecchiamento riguarda la totalità dei cambiamenti progressivi ed irreversibili che occorrono in un individuo in funzione di due componenti: il fattore cronologico (*cronoaging*) legato a fattori intrinseci genetici, a modificazioni metaboliche, ormonali ed immunitarie lungo l'intero arco della vita ed il processo di senescenza, intesa come il progressivo decadimento della risposta programmata adattativa agli "stressors" ambientali, attraverso modificazioni persistenti sia dell'espressione dei geni che regolano le attività mitogeniche, differenziative, apoptotiche, metaboliche, energetiche, omeostatiche della cellula (epigenoma), sia della produzione di sostanze che connotano un fenotipo infiammatorio sistemico di basso grado, immunosenescente ed oncogenico (secretoma).

L'epigenoma ed il secretoma senescenti sono passibili di ulteriore modulazione da parte di stili di vita, stress, vari fattori esogeni ed ambientali: la persona anziana è dunque un organismo di per sé "biologicamente fragile", che rappresenta un terreno fertile per l'insorgenza di malattie e mortalità, specie in regioni ove condizioni ambientali, economiche o socio-culturali sono sfavorevoli alle nuove dinamiche della persona che invecchia.

<sup>76</sup> «La medicina moderna e del futuro dovrebbe aprirsi sempre più alla comprensione di questi aspetti legati all'identità delle persone assistite, in quanto rappresenta un elemento di particolare sensibilità che caratterizza ulteriormente il medico di medicina generale, facendolo diventare anche il medico della persona» Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) 7-6-22

Pertanto, alla luce di quanto precedentemente enunciato, in età senile le persone transgender risulteranno maggiormente vulnerabili rispetto alla popolazione generale, in quanto i processi molecolari dell'invecchiamento si sovrappongono sia ad un profilo di salute peggiore *ab initio*, sia ad un carico allostatico usurante, sia ai possibili effetti di terapie ormonali ad alto dosaggio e prolungate nel tempo.

Infine, l'appropriatezza nei percorsi di cura non deve limitarsi alla clinica, ma riguardare anche il linguaggio e la comunicazione: sebbene utilizzare un linguaggio appropriato e culturalmente rilevante sia fondamentale per comunicare informazioni scientifiche corrette in modo efficace, rispettoso e scevro da pregiudizi o discriminazioni, tali aspetti non sono attualmente contemplati nei piani di studi universitari oppure in specifici corsi di formazione professionale.

Concludendo, lo studio dei determinanti di salute in gioco è basilare per delineare gli indirizzi di contrasto delle disuguaglianze di salute tuttora presenti nella popolazione transgender e per orientare in maniera appropriata non solo la prevenzione, la diagnosi o la cura, ma anche la formazione professionale, la ricerca scientifica, la redazione di linee guida italiane di riferimento sull'incongruenza di genere, nonché politiche socio-sanitarie inclusive e risorse economiche di sostegno alla salute: l'impegno concreto per ridurre tali disuguaglianze va dunque traslato a tutti i livelli socio-sanitari, fino alla "stanza dei bottoni" dei decisori.

Nell'attuale transizione verso Healthcare 5.0, in cui è ormai imminente ridefinire una sanità basata su sostenibilità, umanesimo tecnologico, sistemi integrati, personalizzazione e centralità partecipativa proattiva del paziente nei processi di cura, l'acquisizione consolidata di conoscenze scientifiche e linguaggi attuali riguardanti il differente profilo clinico manifestato dalle persone transgender non è più solo un obiettivo, ma si impone come propedeutica al futuro cambiamento culturale, scientifico ed organizzativo dei nuovi modelli sanitari, in cui deve essere fondante un approccio sensibile alle differenze individuali, rispettoso della dimensione sessuale e di genere, scevro da pregiudizi e discriminazioni.

Ciò pone le basi scientifiche sia dell'esercizio professionale a salvaguardia del principio di equità della cura disciplinato dal codice deontologico, sia della tutela del diritto universale alla salute riconosciuto dall'OMS e dall'ONU, sia del diritto di esercitare la propria libertà di espressione in materia di sessualità, orientamento sessuale, identità di genere da parte della giurisprudenza, in ogni tappa del percorso di affermazione del genere.