



Endocrinologia



**UNIMORE**  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI  
MODENA E REGGIO EMILIA

**Identità transgender e promozione della salute**  
Reggio Emilia, 18 Maggio 2022

# Il ruolo dell'endocrinologo

**Antonio Granata**

Resp. Unità Andrologia Clinica  
U.O.C. Endocrinologia  
Az. Ospedaliero – Universitaria di Modena

conflitto di interessi

Antonio Granata



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi,  
pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-  
Regioni del 5/11/2009,

dichiaro che negli ultimi 2 anni NON ho avuto  
rapporti diretti di finanziamento con i seguenti  
soggetti portatori di interessi commerciali in  
campo sanitario

# differentiazione sessuale

- sesso cromosomico
- sesso gonadico
- sesso fenotipico (habitus)
- sesso ipotalamico
- sesso psico-sociale

# modello non-binario

**Gender is less like this**

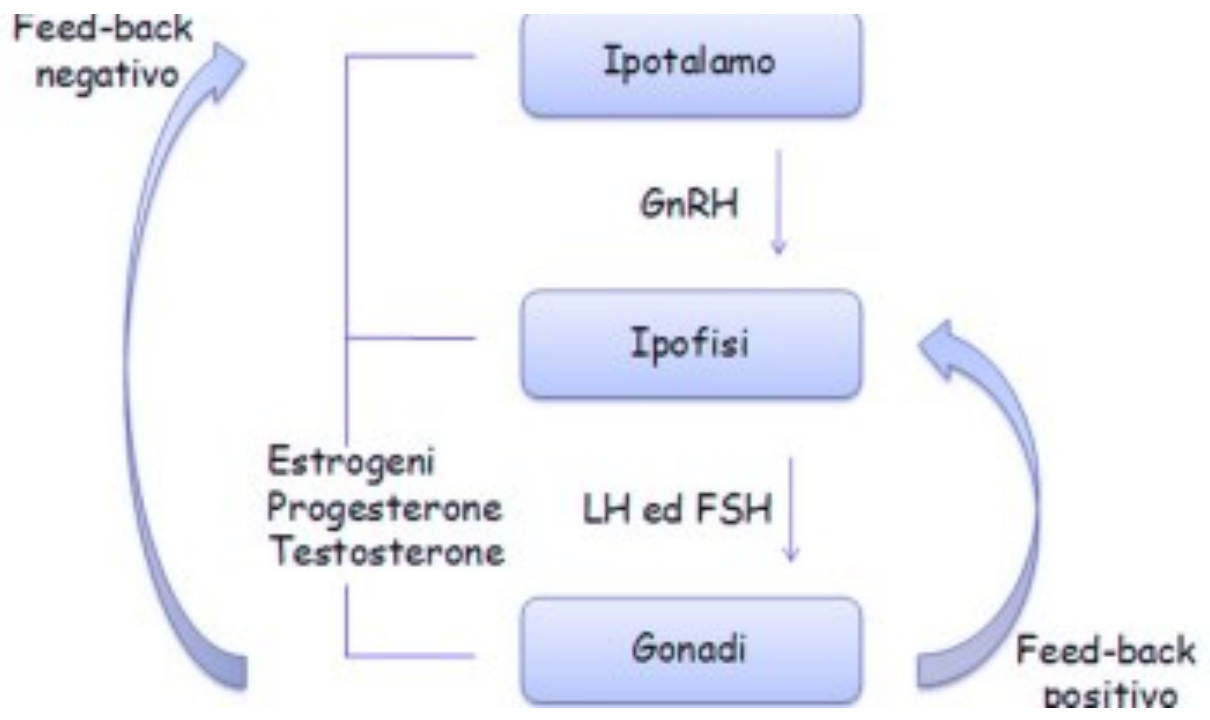


**and more like this**



*Coleman et al., Standards of Care for the Health of Transsexual, ....., IntJournal of Transg, 13:165-232, 2011*

*Hembree WC et al., J Clin Endocrinol Metab; 2017, 102(11):1-35*



# Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM 5

American Psychiatric Association

pubbl. 2013

## Disordini Identità Sessuale

- DSM-TR **4** : disturbo di identità di genere
- **DSM 5** : **disforia di genere**

**“Disforia” (in sostituzione di “Disturbo”) implica che**

- l'identità sessuale non è un disturbo mentale
- l'identità sessuale non è una condizione patologica
- si sottolinea la possibilità di intendere la diagnosi come transitoria

... ma una **TERAPIA** è prescrivibile solo ad un/una **PAZIENTE** .....

# Disforia di Genere

criteri diagnostici

DSM TR 4 = DSM 5

- il soggetto si identifica con individui di sesso opposto (a quello biologico) in maniera intensa e persistente
- questa identificazione non deve essere semplicemente un desiderio di qualche presunto vantaggio culturale derivante dall'appartenenza al sesso opposto (a quello biologico)
- deve esserci l'evidenza di una condizione di malessere persistente o di estraneità riguardo al proprio sesso biologico
- l'individuo non deve presentare una condizione di intersessualità (es. sindrome di insensibilità agli androgeni o iperplasia surrenale congenita)
- presenza di disagio clinicamente significativo o compromissione in ambito sociale, lavorativo e nelle relazioni interpersonali

**Legge 14 aprile 1982, n. 164**  
**norme in materia di**  
**rettificazione di attribuzione di sesso**

Settore:	Normativa nazionale
Materia:	92. Stato civile e anagrafe
Capitolo:	92.1 stato civile e anagrafe
Data:	14/04/1982
Numero:	164

**Art. 1.**

La rettificazione si fa in forza di sentenza del tribunale passata in giudicato che attribuisca ad una persona sesso diverso da quello enunciato nell'atto di nascita [...]



**ruolo dell'Endocrinologo**  
**nel**  
**percorso di adeguamento**  
**di un**  
**soggetto con IG**

**terapia ormonale / anti-ormonale:**

- più efficace**
- meno dannosa**

## **1 Fase pre-terapia farmacologica**

- **escludere** disendocrinie
- **escludere** controindicaz. per tp ormonale / anti ormonale
- **descrivere** le procedure ed i trattamenti previsti
- **descrivere** i possibili effetti collaterali connessi
- **descrivere** l'irreversibilit  di alcuni esiti
- acquisire **Consenso Informato**

## **2 Fase pre-chirurgica**

## **3 Fase post-chirurgica**

# **l'Endocrinologo e la IG 2**

## **1 Fase pre-terapia farmacologica**

## **2 Fase pre-chirurgica** (almeno 2 anni)

-- monitoraggio efficacia terapia

-- monitoraggio effetti collaterali della terapia

## **3 Fase post-chirurgica**

-- reimpostare tp ormonale

(sospendere tp anti-androgena e progestinica)

# **l'Endocrinologo e la IG**

**prima di qualsiasi trattamento** <sup>1</sup>

**escludere patologie ed abitudini che controindichino  
una terapia ormonale / anti-ormonale**

- malattie tromboemboliche
- infarto miocardio
- epatiti croniche
- diabete mellito non compensato
- severa dislipidemia
- familiarità per carcinoma mammario
- iperprolattinemia
- tabagismo, etilismo, sostanze da abuso
- obesità

# I'Endocrinologo e la IG

**prima di qualsiasi trattamento** 2

- Incongruenza di Genere diagnosticata da Psichiatra o Psicologo
- valutare le aspettative del soggetto: sono realistiche ?
- valutare le opzioni relative alla fertilità

*Coleman et al., Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People, Int Journal of Transg, 13:165-232, 2011*

*Hembree WC et al., J Clin EndocrinolMetab; 2017,102(11):1-35*

**IG Male to Female**

# terapia ormonale nella IG

## Male to Female

### -- Obiettivi:

- Ridurre le caratteristiche somatiche maschili
- Promuovere caratteristiche somatiche femminili

### -- Effetti:

- 4 mesi = primi effetti
- 12 mesi = solo parzialmente reversibili
- 24 mesi = stabili
- 5 anni = massimi

**Terapia: -- Estrogeni -- Anti-Androgeni**

# Male to Female

terapia con Estrogeni ed Anti-Androgeni

- ghiandola mammaria: **aumento volume**
- massa muscolare: **riduzione**
- tessuto adiposo: **redistribuzione**
- tessuto adiposo: **aumento**  
a parità di introito alimentare  
ed attività fisica



# Male to Female

terapia con Estrogeni ed Anti-Androgeni

- **cute più sottile**
- **ghiandole sebacee e sudoripare meno attive**  
(cute, cuoio capelluto e capelli più secchi)
- **peli più radi** (la barba diminuisce ma non “abbastanza”)
  - trattamenti estetici
  - Eflornitina

# Male to Female

-- **peli più radi** (la barba diminuisce ma non “abbastanza”)

## EFLORNITINA

*inibisce irreversibilmente la ornitina decarbossilasi, un enzima che catalizza la conversione di ornitina a putrescina, la quale svolge un ruolo importante nella divisione cellulare e la proliferazione del follicolo pilifero*

- *si applica 2 v/die*
- *inizio efficacia dopo 4-8 settimane*
- *l'efficacia si perde dopo la sospensione*

*“ Topical eflornithine provides a self-administered treatment with a potential to maintain intense pulsed light-induced hair reduction in hirsute patients”*

*Vissing AC et al. J Eur Acad Dermatol 2016 Feb;30(2):314-9*

# Male to Female

terapia con Estrogeni ed Anti-Androgeni

## sfera sessuale

- **libido:**                    **ridotta**
- **orgasmo:**                **intensità ridotta    ma soddisfacente**
- **eiaculato:**                - **volume ridotto**  
                                      - **netta riduzione num. spermatozoi**
- **testicoli e prostata:**        **volume ridotto**

# **l'Endocrinologo e la IG MtoF**

## **note su controindicazioni ai trattamenti ormonali**

### **analogie con contraccezione ormonale femminile**

- fumo  $\geq$  15 sigarette/die e età  $\geq$  35 anni
- obesità severa (BMI  $\geq$  35 Kg/m<sup>2</sup>)

**American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) Committee Opinion. Nov. 2013, no. 577**

# Male to Female

terapia con Estrogeni ed Anti-Androgeni

-- formulazioni Estrogeni:

- transdermica (gel e cerotti)
- orale (non contraccettivi orali)

-- formulazioni Anti-Adrogeni:

(da sospendere dopo orchietomia)

- orale ed i.m. Ciproterone acetato
- orale Spironolattone, Flutamide, Finasteride

# **IG Male to Female** **terapia con estrogeni**

2 to 3 times as high as  
the recommended doses for hormone replacement therapy

Moore et al J ClinEnd & Metab2003,88:3467-3473

**Livelli sierici premenopausali di E2**

**=**

100-200 pg/ml (370-734 pmol/L)

# estrogeni in gel

<u>CONFEZIONE</u>	<u>SOMMINISTRAZIONE</u>	<u>TIPO ESTROGENO</u>	<u>DOSE UNITARIA</u>
flacone multi-dose	Quotidiana	ESTRADIOLO emiidrato	0.5 mg = 1 pressione
bst mono-dose	Quotidiana	ESTRADIOLO	1 mg

**2 mg x 2 / die**

Moore et al J Clin End & Metab 2003,88:3467-3473

# estrogeni in cerotto

<u>SOMMINISTRAZIONE</u>	<u>TIPO ESTROGENO</u>	<u>DOSE UNITARIA</u>
settimanale	Estradiolo	25 microgr
oppure		50 microgr
bi-settimanale		75 microgr
		100 microgr

**100 - 400 mcg / 3 giorni (sino a HRT x 2-3)**

Hembree et al J Clin End 2009;94:3132-3154



# estrogeni per os

CONFEZIONE	SOMMINISTRAZ.	TIPO Estrogeno	DOSE Unitaria
cpr	quotidiana	Estradiolo Valerato	2 mg
cpr	quotidiana	Etinil * Estradiolo	0.01 mg 0.05 mg 1 mg

\* controindicato per rischio trombotico

Hembree WC et al., J Clin Endocrinol Metab; 2017, 102(11):1–35

Torrians J Clin Endocrinol Metab 2003,88:5723

**Estradiolo Valerato: 2-6 mg / die**

Moore et al J Clin End & Metab 2003,88:3467-3473

## **M-to-F** terapia con Progestinico

**medrossiprogesterone ac. 10 - 20 mg/die**

**nomegestrolo ac. 2.5 – 5 mg/die**

## **M-to-F** terapia con antiandrogeno

- non indicazioni a impostarla in prima battuta
- consente di somministrare minori dosi di Estrogeni
- indicata se Testosterone  $> 50$  ng/dl con solo tp estrogenica

**Ciproterone acetato cpr 50 - 100 mg/die**, eventualmente a scalare  
**i.m. 300 mg/settimana**

**Spiro lattone cpr 100 – 200 mg/die**

**Flutamide cpr 250 mg x 3/die**

**Finasteride cpr 1-5 mg/die**

# Cyproterone:

- liver toxicity
- hyper-prolactinemia

Cyproterone: not approved in USA

approved in Canada and Europe

*Hembree WC et al., J Clin Endocrinol Metab; 2017, 102(11):1–35.*

# CIPROTERONE ACETATO (25-100 mg/die)

## azioni

### ipofisi

feed back negativo POTENTE su GnRH (azione progestinica)

### testicolo

inibizione steroidogenesi

### recettori

blocco androgen receptor per T e DHT

## effetti indesiderati

- transitorio incremento enzimi epatici
- ↑ Prolattina
- rischio di meningioma
- aumento peso (glucorticoid activity)

# **SPIRONOLATTONE** (100 - 300 mg/die)

## **azioni**

### **ipofisi**

feed back negativo DEBOLE su GnRH (azione progestinica)

### **testicolo**

inibizione steroidogenesi

**5 $\alpha$ -reduttasi** : inibizione

### **recettori**

blocco androgen receptor per T e DHT

## **effetti indesiderati**

- **iperpotassiemia**
- **sanguinamento gastrointestinale**
- **ipotensione**

## altri anti-androgeni

### GnRH - analoghi

3.75 mg sc/28 giorni

oppure

11.25 mg sc/3 mesi

### FLUTAMIDE / BICALUTAMIDE

blocco recettore androgenico

### FINASTERIDE / DUTASTERIDE

inibizione  $5\alpha$ -reduttasi tipo (1) 2

# FLUTAMIDE / BICALUTAMIDE

blocco recettore androgenico

## effetti indesiderati

- tossicità epatica (flutamide)
- nausea e diarrea (flutamide)
- costi (bicalutamide)
- aumento Testost. = aumento E2

**mancanza di studi di  
efficacia e sicurezza  
nella popolazione transgender**



# FINASTERIDE / DUTASTERIDE

inibizione  $5\alpha$ -reduttasi tipo 2 (e tipo 1)

## FINASTERIDE

cpr da 1 mg indicazione per alopecia androgenetica

cpr da 5 mg off label : indicaz. Ipertrofia Prostatica Benigna

## DUTASTERIDE

cpr 0.5 mg off label : indicazione Ipertrofia Prostatica Benigna

**terapia addizionale**

**rallentare la comparsa / evoluzione di alopecia androgenica**

## transgender donna

Hembree WC et al., J Clin Endocrinol Metab; 2017, 102(11):1-35

Moore et al J ClinEnd & Metab2003,88:3467-3473

### estrogeni

- Estradiolo orale 2-6 mg/die
  - Estradiolo cerotto 25-200 mcg/24 h (da sostituire 1-2 volte/settim.)
  - Estradiolo emi-idrato gel 2 mg x 2 volte/die (4 mg/die)
  - Estradiolo gel 3-4.5 mg/die
- 

### terapia anti-androgena

- Ciproterone acetato 25-100 mg/die
  - Spironolactone 100-300 mg/die
  - GnRH – analoghi 3.75 mg sc / 28 giorni oppure  
11.25 mg sc / 3 mesi
- 

### progestinico

- medrossiprogesterone ac. 10 - 20 mg/die cpr 10 mg, cpr 20 mg
- nomegestrolo ac. 2.5 - 5 mg/die cpr 5 mg

### Livelli sierici pre-menopausali di E2 e Testosterone

- E2 = 100-200 pg/ml (370-734 pmol/l)
- Testost < 50 ng/dl (1.7 nmol/l)

# Effect of long-term, high-dose estrogen on **Prolactin** levels: a retrospective analysis

T Sathyapalan et al. Climacteric 2009;12:427-439

**101 women** who underwent abdominal hysterectomy and bilateral salphingo-**oophorectomy**

**Estradiol for 5-15 years**

subcutaneous implants 50-100 mg 4-6 monthly

**normal mean Prolactin** serum level: 88.8 +/- 9.2 mU/L

(n. v.: 40 – 530 mU/L)

even in women exposed to very high doses of estrogen for prolonged time,

**hyperprolactinemia is unlikely to occur**

**Doubt:** Cyprot. and not oral Estradiol contributes to Prl increase in MtF

## **Prolactin levels during short- and long-term cross-sex hormone treatment: an observational study in transgenders**

NM Nota et al., Andrologia, 2017;49(6). doi: 10.1111/and.12666. Epub 2016 Aug 25

### **Group 1 - 61 MtF**

- 1 year treatment with Estradiol + Cyproterone
- hyperPRL in 18 sbjs after pharmacological treatment

### **Group 2 - 38 MtF**

- gonadectomy after treatment with Estradiol + Cyproterone
- **no difference in PRL levels comparing**  
before pharmacological treatment **vs** after orchiectomy  
**before Estradiol + Cyprot vs during Estradiol treatment only**

# Male **to** Female

terapia con Estrogeni ed Anti-Androgeni

## -- monitoraggio bioumorale:

- Estradiolo
- Testosterone
- Prolattina
- PSA
- Emocromo (ematocrito)
- Lipidemia
- Marker coagulazione
- GOT e GPT

# Male **to** Female

terapia con Estrogeni ed Anti-Androgeni

## -- monitoraggio obiettivo e strumentale:

- **obiettività epatica**
- **esplorazione digito-rettale per prostata**
- **ecografia mammaria / mammografia**
- **tromboflebiti arti inferiori**

sospendere Estrogeni ed Anti-Androgeni  
2 settimane prima e sino a 3 settimane dopo  
chirurgia maggiore

# ipotestosteronemia e carcinoma prostatico

Aggressiveness of localized prostate cancer:  
the key value of testosterone deficiency evaluated by  
both total and bioavailable testosterone:

AndroCan Study Results

«testosterone deficiency independently associated with  
higher prostate cancer aggressiveness»

1343 sbjs

912 (68%) = **Gleason** pattern **3**; hypogonadism in **9.7%**

431 (32%) = **Gleason** pattern **4**; hypogonadism in **14.2%**

# Male to Female

## prescrizione di estrogeni e/o anti-androgeni

### Pre anagrafica femminile

#### tutti i farmaci necessari per il trattamento della DG

- richiesta a Commissione Provinciale del Farmaco per prescriz. off-label
- successivo piano terapeutico
- relazione semetrale

### Post anagrafica femminile

- **Estrogeni** : prescriz. per terapia sostitutiva in donna con carenza di estrogeni
- **Ciproterone** : comunque off-label

- indicazioni:
- deviazioni istinto sessuale nell'uomo
  - carcinoma prostatico inoperabile



**IG Female to Male**

# IG Female to Male terapia ormonale

## -- Obiettivi:

- Ridurre le caratteristiche somatiche femminili
- Promuovere caratteristiche somatiche maschili

## -- Effetti:

- 3 mesi = primi effetti con scomparsa mestruazioni
- 12 mesi = solo parzialmente reversibili
- 4 anni = massimi

**Terapia: -- Androgeni (- Progestinici)**

# **l'Endocrinologo e la IG**

**prima di qualsiasi trattamento**

**prospettare al soggetto:**

- le procedure ed i trattamenti previsti
- i possibili effetti collaterali connessi
- l'irreversibilità di alcuni esiti

# Female to Male

terapia con Androgeni

- ghiandola mammaria: modesta riduz. volume
- massa muscolare: aumento
- tessuto adiposo: aumento in sede addome
- tessuto adiposo: riduzione complessiva  
a parità di introito alimentare  
ed attività fisica

# Female to Male

terapia con Androgeni

- cute più untuosa; talora acne
- ghiandole sebacee e sudoripare più attive
- peli aumentano in pochi mesi
- barba compare in pochi mesi  
(soddisfacente dopo 3-4 anni, ma non in tutti)
- voce più bassa

# Female to Male

terapia con Androgeni

## sfera sessuale

- **libido:** **aumentata** (talora aggressività)
- **clitoride:** **aumento dimensioni**  
raro aumento sufficiente per penetrazione vaginale
- **ovaie:** **volume aumentato per cisti multiple**

# Female to Male

terapia con Androgeni (Progestinici)

-- formulazioni Androgeni:

- orale
- trans-dermica (gel e cerotti)
- intra-muscolare

-- formulazioni Progestinici:

solo se persiste sanguinamento mestruale

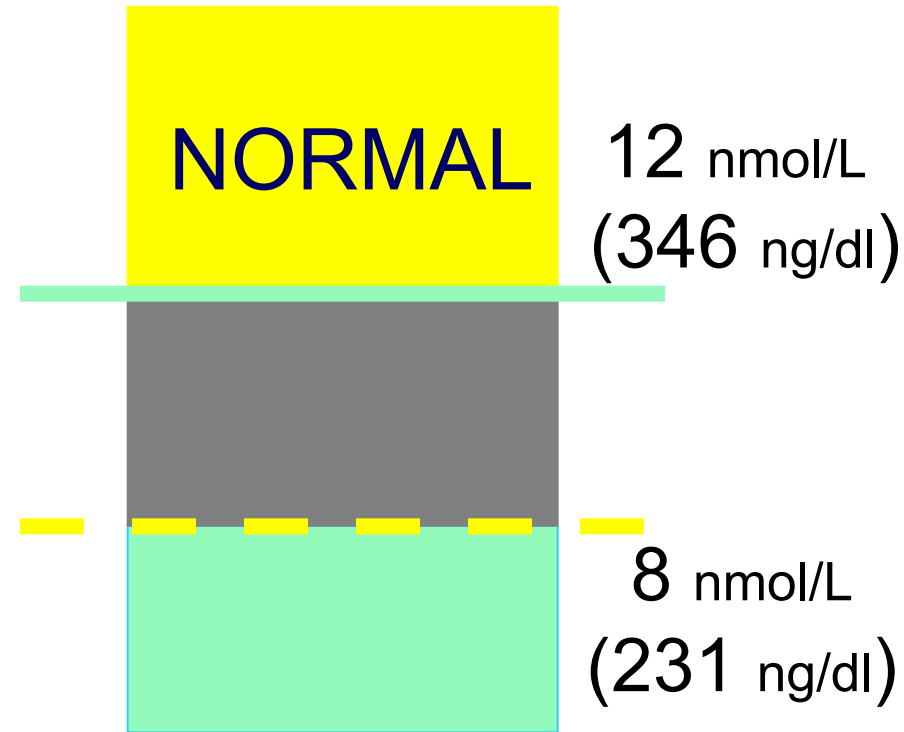
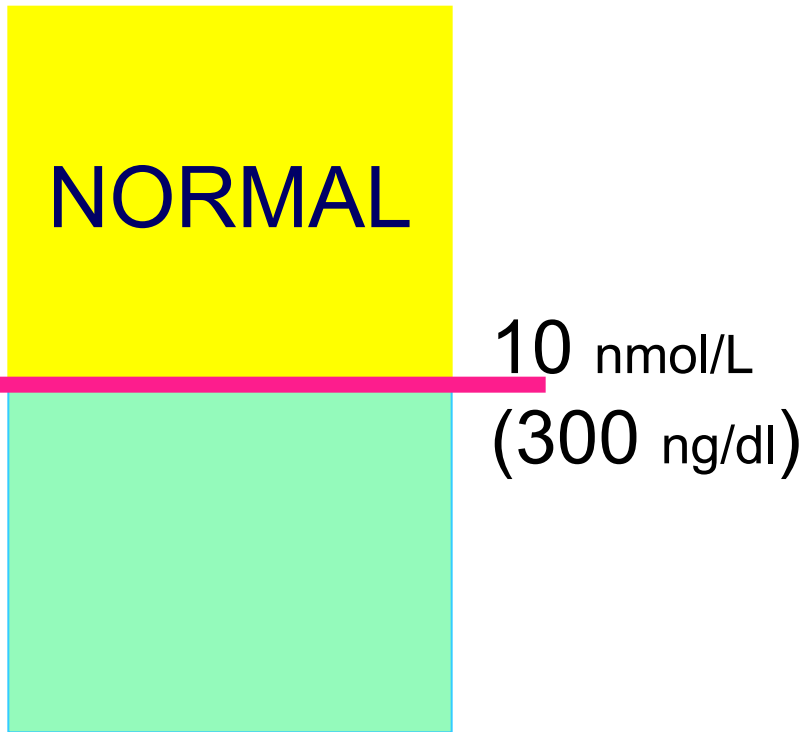
medrossiprogesterone ac. 10 - 20 mg/die

cpr 10 mg, cpr 20 mg

nomegestrolo ac. 2.5 - 5 mg/die

cpr 5 mg

# THRESHOLD for TREATMENT in HYPOGONADAL MEN



Endocrine Society

Bhasin et al J Clin Endocrinol Metab 2010

ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA  
(Aging Male)

Wang et al. Eur J Endocrinol. 2008

ISA	Internat. Society of Andrology
ISSAM	Internat. Society for the Study of Aging Male
EAU	European Association of Urology
EAA	European Academy of Andrology
ASA	American Society of Andrology



# l'Endocrinologo e la IG FtoM

**note su controindicazioni ai trattamenti ormonali**

**analogie con tp androgeno-sostitutiva maschile: prudenza nell'anziano**

FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; **requires labeling change** to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use

-----

Testosterone is FDA-approved as replacement therapy only for men who have low testosterone levels due to disorders of the testicles, pituitary gland, or brain that cause a condition called hypogonadism...

However, FDA has become aware that testosterone is being used extensively in attempt to relieve symptoms in men who have low testosterone for no apparent reason other than aging.

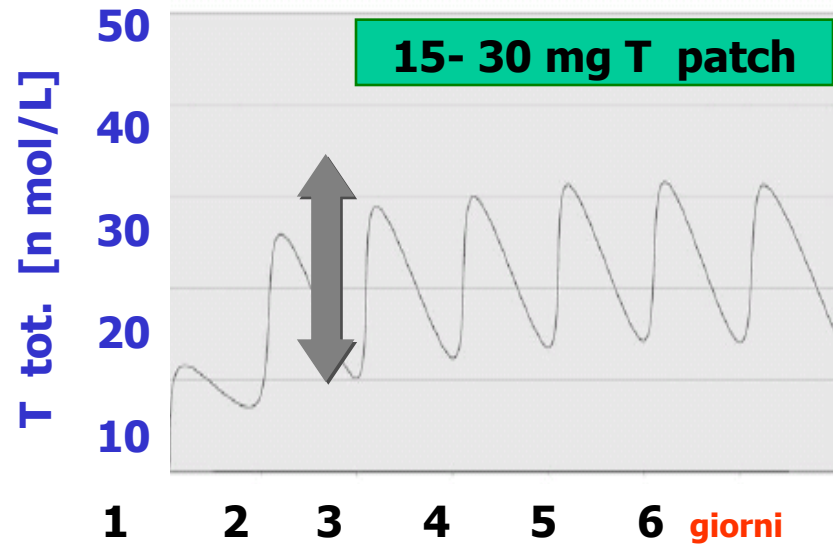
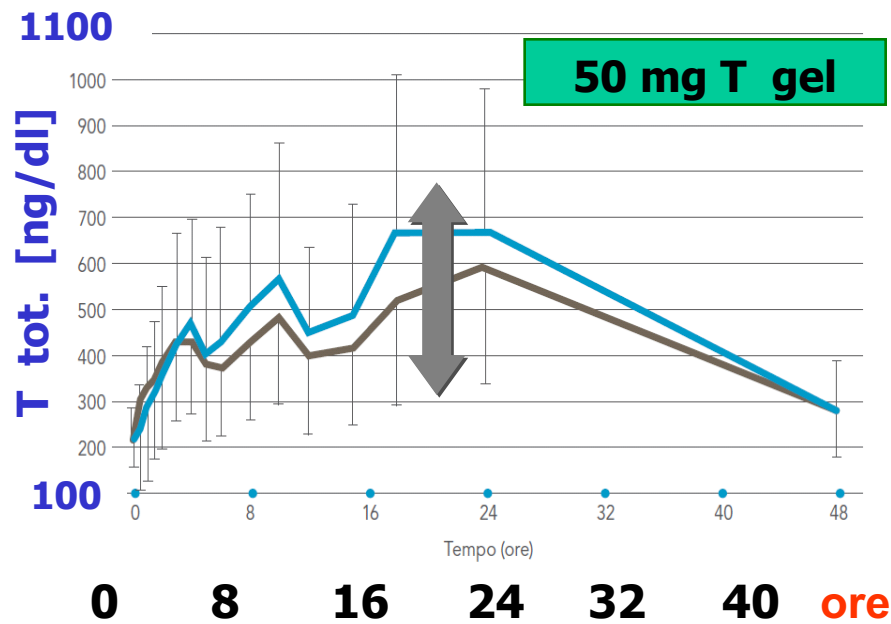
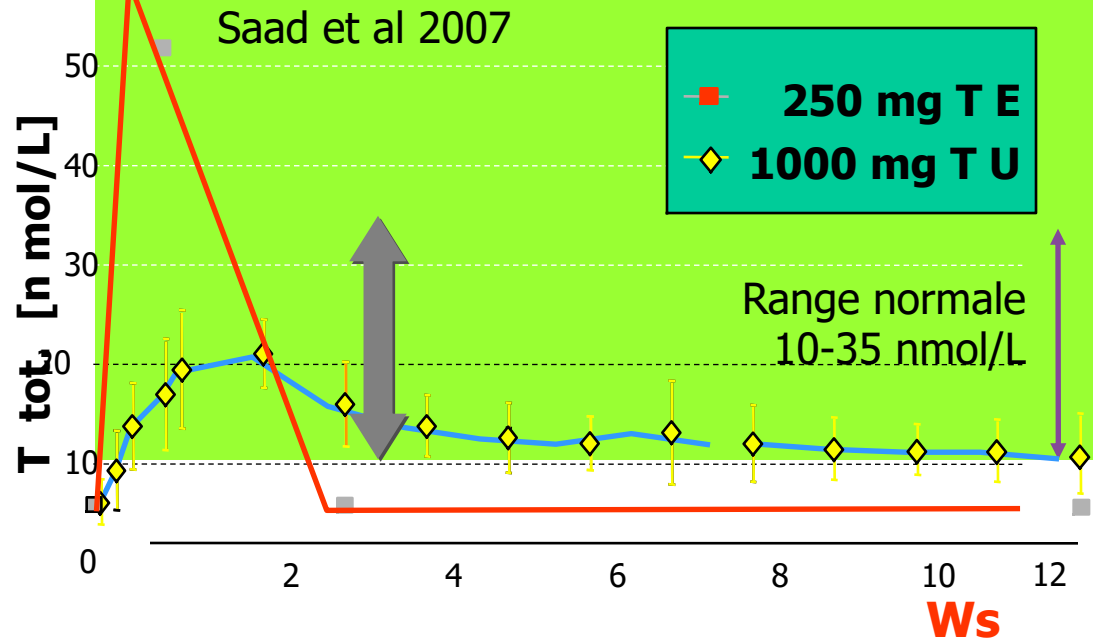
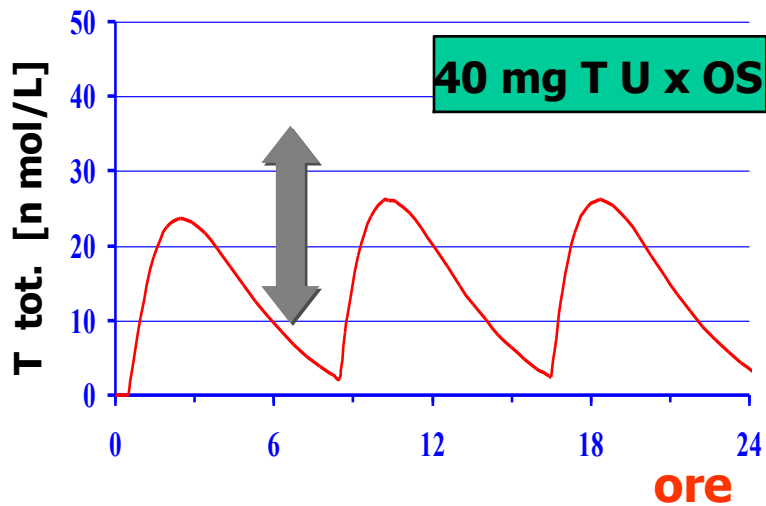
The benefits and safety of this use have not been established.

In addition, based on the available evidence from published studies and expert input from an [Advisory Committee meeting](#), FDA has concluded that there is a possible increased cardiovascular risk associated with testosterone use. These studies included aging men. .... **FDA - Drug Safety Communication 3-3-2015**

**F-to-M**

<b>Androgeno</b>	<b>Form.</b>	<b>Dose</b>
T. Undecanoato	cp 40 mg	120-240 mg/die
T. Enantato	fl 250 mg	250 mg/15-21gg
T. Propionato	fl 100 mg	100 mg/2-3gg
Testosterone gel	gel 50 mg	1 applicazione/die
T. cerotto	15 mg	2/48 ore
	22 mg	“ “
	30 mg	“ “
T. Undecanoato	fl 1000 mg	1000 mg/12 sett

Schürmeyer et al. 1983



Biopharm. Drug Dispos. 2003

# female to Male

terapia con Androgeni

## -- monitoraggio bioumorale:

- Testosterone
- Estradiolo
- Emocromo (ematocrito)
- Lipidemia possibile aumento LDL e riduzione HDL
- Marker coagulazione
- GOT e GPT

# Female to Male

## terapia con Androgeni

- monitoraggio obiettivo e strumentale:
  - pressione arteriosa
  - fattori di rischio cardio-vascolari
  - esplorazione tessuto mammario residuo
  - vis. ginecologica  
se non chirurgia genitale (utero ed ovaie)

## trattamento ormonale nell' Incongruenza di Genere - **Bibliografia:**

- "Endocrine therapy of transsexualism and potential complications of long-term treatment" W. Futterweit, Arch sex behav, 1998,27:209-226
- "A psycho-endocrinological overview of transsexualism" A. Michel et al., Eur J Endocrinol, 2001,145:365-376
- "Clinical review 161 – Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects" E. Moore et al., J Clin Endocrinol Metab, 2003,88:3467-3473
- "Long term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience" L.J. Gooren et al., J Clin Endocrinol Metab, 2008,93:19-25
- "Medical management of adult transsexual persons" E.L. Knezevich et al., Pharmacotherapy, 2012,32:54-66
- "Men and women, so different, so similar: observations from cross-sex hormone treatment of transsexual subjects" L.J. Gooren & E.J. Giltay, Andrologia, 2014,46:570-575
- "Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline" WC Hembree et al, J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102:3869-3903
- ACOG Committee Opinion "Understanding and Using the U.S. Selected Practice Recommendation for contraceptive use, 2013". Nov. 2013, no. 577
- FDA - Drug Safety Communication 3-3-2015

## **follow-up clinico durante tp ormonale per Incongruenza di Genere – **Bibliografia:****

- “Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy” J. Ott et al., *Fertil Steril*, 2010, 93:1267-1272
- “Sexual desire in trans persons: associations with sex reassignment treatment” K. Wierckx et al., *J Sex med*, 2014,11:107-118
- “Clinical review: breast development in trans women receiving cross-sex hormones” K. Wierckx et al., *J Sex Med*, 2014,11:1240-1247
- “Voice in female-to-male transsexual persons after long-term androgen therapy” M. Cosyns et al., *Laryngoscope*, 2014,124:1409-1414
- “Management of female-to-male transgender persons: medical and surgical management, life expectancy”, L.J. Gooren, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014,21:233-238
- “Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review” H. Asscheman et al., *Andrologia*, 2014,46:791-795
- “Prostate cancer incidence in orchidectomised male-to-female transsexual persons treated with oestrogens” L. Gooren & A. Morgentaler, *Andrologia*, 2014,46:1156-1160
- “Diagnosis of prolactinoma in two male-to-female transsexual subjects following high-dose cross-sex hormone therapy” F.S. Cunha et al., *Andrologia*, 2014, doi: 10.1111/and. 12317 (epub ahead of print)
- “Five new cases of breast cancer in transsexual persons” L. Gooren et al., *Andrologia*, 2015, doi: 10.1111/and.12399 (epub ahead of print)



GRAZIE