

## VALUTAZIONE DEL TURNOVER OSSEO IN SOGGETTI ASSEGNATI AL SESSO FEMMINILE ALLA NASCITA (AFAB, ASSIGNED FEMALE AT BIRTH) IN TERAPIA ORMONALE DI AFFERMAZIONE DI GENERE: UNO STUDIO TRASVERSALE

Chiara Parazzoli<sup>1</sup>, Silvia Federici<sup>1,2</sup>, Chiara Garofalo<sup>1</sup>, Luca Persani<sup>1,2</sup>, Marco Bonomi<sup>1,2</sup>, Iacopo Chiodini<sup>1,3</sup>, Stefania Bonadonna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, 20100 Milano, Italia

<sup>2</sup>Dipartimento di Malattie Endocrino-Metaboliche, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, 20100 Milano, Italia

<sup>3</sup>Unità di Endocrinologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, 20100 Milano, Italia

Corrisponding author: [chiara.parazzoli@unimi.it](mailto:chiara.parazzoli@unimi.it)

### INTRODUZIONE

Gli steroidi sessuali sono fondamentali nella regolazione del metabolismo osseo. Pertanto, nei soggetti transgender assegnati al sesso femminile alla nascita (AFAB), è verosimile che si verifichi un cambiamento nel rimodellamento osseo a seconda del diverso ambiente ormonale durante la terapia ormonale di affermazione di genere (GAHT, gender affirming hormone therapy) con testosterone. Diversi studi hanno valutato l'effetto della terapia ormonale sul turnover osseo [1,2]. Tuttavia, ad oggi non è ancora chiaro l'impatto delle diverse formulazioni e dosi di terapia nell'equilibrio osseo.

### SCOPO DELLO STUDIO

Valutare il turnover osseo in soggetti transgender adulti AFAB durante la GAHT.

### RISULTATI

La terapia con testosterone è stata somministrata per via iniettiva (testosterone undecanoato) o transdermica (48.3% e 51.7%, rispettivamente) e con dosi medio-basse o alte (30.9 e 69%, rispettivamente). Come previsto, i livelli di CTX erano negativamente correlati all'età ( $p=0.003$ ) e se confrontati con i valori di normalità per età della popolazione cisgender di riferimento, quindi soggetti nati maschi alla nascita [3], la maggior parte (93.5%) presentava normali livelli di CTX. È stato implementato un modello lineare multivariato per ogni variabile clinica di interesse (formulazione e dosi di testosterone, gonadectomia, durata della terapia, livelli ormonali di testosterone ed estrogeni), aggiustando per età e vitamina D. La somministrazione di testosterone per via iniettiva è risultata negativamente associata ai livelli di CTX ( $r = -0.1016$ ,  $p=0.019$ ), così come l'uso di alte dosi ( $r = -0.1322$ ,  $p=0.04$ ). Tuttavia, quest'ultimo era più diffuso nei soggetti trattati con iniezione che in quelli con terapia transdermica. La stessa analisi è stata condotta valutando i livelli di bALP, ma in questo caso non sono state trovate correlazioni significative.

### CONCLUSIONI

La quasi totalità dei soggetti transgender AFAB presentava livelli di CTX nell'intervallo di riferimento della popolazione cisgender maschile, suggerendo che l'uso di questo gruppo di riferimento potrebbe essere adeguato. I nostri risultati suggeriscono, inoltre, che la formulazione di testosterone utilizzata, così come la dose, possano avere un impatto sul rimodellamento osseo. In particolare, la somministrazione di testosterone per via iniettiva è risultata associata a valori più bassi di CTX e, quindi, a una riduzione del turnover osseo. Sono necessari ulteriori studi per confermare questo risultato preliminare e per valutarne la rilevanza clinica.

#### References

- Vlot et al. (2019) "Gender-Affirming Hormone Treatment Decreases Bone Turnover in Transwomen and Older Transmen." *Journal of Bone and Mineral Research*
- Caenegem et al., (2012) "Bone Mass, Bone Geometry, and Body Composition in Female-to-Male Transsexual Persons after Long-Term Cross-Sex Hormonal Therapy." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97
- Michelsen et al. (2013) "Reference intervals for serum concentrations of three bone turnover markers for men and women." *Bone* 57

### PAZIENTI E METODI

Abbiamo valutato retrospettivamente 87 soggetti AFAB (età mediana 30 anni, range 18-65) in GAHT da almeno un anno (tempo mediano 62 mesi, range 5.1-331.3), seguiti presso i nostri ambulatori da maggio 2021 a maggio 2023. La gonadectomia è stata eseguita in 21 soggetti. Tutti i pazienti hanno ricevuto un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D. I soggetti con malattie metaboliche scheletriche note o con recente interruzione del GAHT sono stati esclusi. Sono state raccolte informazioni cliniche e relative alla GAHT (dosaggio e tipo di formulazione di testosterone); sono stati inoltre valutati:

- livelli ormonali: testosterone totale, estradiolo, LH, FSH
- marcatori del turnover osseo: carbossi-terminale-telopeptide del collagene di tipo I (CTX,  $n=78$ ), fosfatasi alcalina osso-specifica (bALP), calcio, fosfato e 25OH-vitamina D.

Tabella 1

Dose	Transdermico		Iniettivo	
	N	%	N	%
Low-medium	43	95.6%	13	30.2%
High	2	4.4%	30	69.8%

Tabella 1. Dosaggio e tipo di formulazione di testosterone nella nostra coorte.

Tabella 2

	CTX normale ( $n=57$ , 64%)	CTX alto ( $n=21$ , 23.6%)	P-value
Age	31.7 ± 10.7	26.4 ± 10.3	0.051
BMI	22.7 ± 8.3	22.4 ± 3.2	ns
E2 (pg/mL)	49.6 ± 39.3	64.5 ± 38.2	ns
TTe (ng/mL)	6.2 ± 4.1	5.0 ± 2.9	ns
Calcium (mg/dL)	9.6 ± 0.5	9.7 ± 0.4	ns
Phosphate (mg/dL)	3.4 ± 0.6	3.7 ± 0.6	0.054
Creatinin (mg/dL)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.3	0.059
25OHD (ng/mL)	28.7 ± 8.6	30.7 ± 10.2	NS

Tabella 2. Confronto dei parametri biochimici tra soggetti con CTX normale e alto. BMI, body mass index; E2, 17beta-estradiolo; TTe, testosterone totale; 25OHD, 25OH-vitamina D, CTX, carbossi-terminale-telopeptide del collagene di tipo I.

Tabella 3

Formulazione di testosterone	Dosaggio di testosterone	CTX normale ( $n=57$ , 64%)	CTX alto ( $n=21$ , 23.6%)	P-value
		N (%)	N (%)	
Iniettiva	Medio-bassa	33 (57.9)	6 (28.6)	0.02
		24 (42.1)	15 (71.4)	
Transdermica	Alta	32 (56.1)	17 (81)	0.04
		25 (43.9)	4 (19)	

Table 3. Confronto dei tipi di GAHT tra soggetti con CTX normale e alto.