

titolo

Lorenzo Macelloni

June 9, 2024

Contents

1 Abstract	2
2 Introduzione	2
2.1 Parte I - Incongruenza di Genere	2
2.1.1 Terminologia - sesso, genere, identità di genere, orientamento sessuale	2
2.1.2 Incongruenza di genere, cenni storici di medicina di genere . .	3
2.1.3 Epidemiologia	5
2.1.4 Eziologia	6
2.1.5 Criteri Diagnostici - DSM-5-TR e ICD-11	8
2.1.6 Salute mentale e comorbidità psichiatriche	12
2.1.7 Valutazione e approccio ad un individuo con incongruenza di genere	12
2.1.8 Percorsi terapeutici di affermazione di genere	15
2.2 Parte II - Bioimpedenziometria	18
2.2.1 Funzionamento	18
3 Obiettivi	18
4 Materiali e Metodi	18
5 Risultati	18
6 Discussione	18
7 Conclusioni	18
8 Bibliografia	18

1 Abstract

2 Introduzione

2.1 Parte I - Incongruenza di Genere

2.1.1 Terminologia - sesso, genere, identità di genere, orientamento sessuale

Nella discussione di una condizione come l'Incongruenza di Genere (IG) è opportuno prendere familiarità con una determinata terminologia. Spesso infatti alcuni termini come "sesso" e "genere" vengono utilizzati in maniera interscambiabile nel linguaggio comune, considerando quindi inevitabilmente correlate quelle che sono le caratteristiche socioculturali e biologiche che contraddistinguono uomo e donna. Negli anni l'evoluzione degli studi di genere e della teoria queer hanno portato ad una visione più moderna ed ampia di questi concetti ¹. Vediamo quindi quelle che sono le definizioni date dall'NIH per questi concetti ^{2 3}

Sesso Biologico Costrutto utilizzato per descrivere caratteristiche ormonali, genetiche, anatomiche e biologiche basilari. Tipicamente è dicotomico, distingue le categorie maschio e femmina. Tuttavia, esistono anche stati intersessuali, in cui i caratteri ed i cromosomi sessuali non sono definibili all'interno di una sola di queste categorie; queste condizioni sono dovute a quelli che sono chiamati /disordini dello sviluppo sessuale/(DSD) e comprendono varie condizioni tra cui si possono citare la Sd di Turner e la Sd di Klinefelter⁴.

Genere (gender) Costrutto multidimensionale sociale e culturale; comprende ruoli, attività, comportamenti ed espressioni, che sono tipicamente identificati all'interno di una determinata società come propriamente maschili o femminili. Sulla base del genere si definisce l'**identità di genere**. Questa è la sensazione individuale di sentirsi parte di una determinata categoria di genere, che può essere maschile, femminile, o stati alternativi e non-binari. L'identità di genere è quindi auto-definita, può cambiare nel corso della vita e non corrisponde necessariamente a quelle che sono le aspettative sociali nei confronti del sesso dell'individuo.

Queste costituiscono infatti il **ruolo di genere**, ovvero ciò che viene percepito all'interno di una determinata società come proprio di un certo genere, in termini di norme, comportamenti ed espressioni. L'**espressione di genere** è quindi la modalità in cui l'individuo decide di mostrare la propria identità di genere attraverso caratteristiche esterne come il proprio abbigliamento, l'utilizzo di determinati pronomi...

Orientamento Sessuale ⁵ L'orientamento sessuale è anch'esso un costrutto complesso che comprende l'attrazione romantica, emotiva e sessuale. Fa riferimento quindi agli elementi esterni capaci di indurre una risposta nell'individuo. È quindi

definito solitamente sulla base del genere delle persone verso cui un individuo prova attrazione sessuale o romantica, in rapporto al genere dell'individuo stesso.

I termini più comuni che identificano l'orientamento sessuale si basano su una visione binaria del genere e distinguono quindi persone *eterosessuali*, *omosessuali* e *bisessuali*. In tempi relativamente recenti sono stati aggiunti termini che prendono in considerazione una visione più moderna e fluida del genere, come *pansessuale* che indica un'attrazione verso gli altri che non dipende dal genere.

L'orientamento sessuale, inoltre, così come il genere, non è binario, ma costituisce uno spettro. Il primo a prendere in considerazione questa caratteristica fluida della sessualità fu Alfred Kinsey, nel suo libro *Sexual Behavior in the Human Male* del 1948, dove introduce la scala omonima ⁶. Questa definisce l'orientamento sessuale secondo un gradiente da 0, esclusiva eterosessualità, a 6, esclusiva omosessualità.

Transgender e Gender Diverse Transgender è l'aggettivo utilizzato per riferirsi ad una persona la cui identità, espressione e/o ruolo di genere non sono conformi con quello che è culturalmente associato al loro sesso biologico. Alcuni individui non si identificano in un genere che rientra nella tipica dicotomia maschio/femmina, utilizzano quindi termini come *gender-fluid* o *nonbinario*. ⁷ Vengono anche frequentemente utilizzati i termini AMAB e AFAB, abbreviati per *assigned male at birth* e *assigned female at birth*, per far riferimento al sesso biologico assegnato alla nascita di un individuo, senza implicare una corrispondente identità di genere⁸. Spesso in letteratura, per riferirsi in modo più inclusivo possibile alla popolazione di tutti gli individui la cui identità di genere non corrisponde al sesso assegnato alla nascita, si utilizza il termine *transgender e gender diverse* (TGD)⁹.

2.1.2 Incongruenza di genere, cenni storici di medicina di genere

L'**incongruenza di genere** è una condizione definita dalla presenza di una discordanza tra il sesso assegnato alla nascita e la propria identità di genere. Questa è definita nella International Classification of Diseases (ICD-11) e non è considerata una condizione di per sé patologica¹⁰, a differenza invece della **disforia di genere**, in cui la presenza di una incongruenza tra identità di genere e sesso biologico causa sofferenza, i criteri diagnostici per la disforia sono delineati nel Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR)¹¹.

Storicamente il primo ad utilizzare il termine *transessuale* viene considerato David O. Cauldwell nel 1949, con il suo articolo *Psychopathia Transsexualis* in cui descrive il caso di un suo paziente AFAB, in realtà prima di lui il Dr. Magnus Hirschfeld aveva già usato un termine simile ovvero *seelischer Transsexualismus* o "transessualismo spirituale" ¹². Il Dr. Hirschfeld è considerato il padre della medicina transgender, fondatore nel 1919 dell'Istituto della Scienza Sessuale di Berlino, il primo is-

tituto interamente dedicato alla sessuologia, dove accoglieva le persone transgender proteggendole dagli abusi e offrendo opportunità di terapia. È stato sempre lui a svolgere la prima operazione registrata di affermazione di genere, su Dora Richter, una dipendente dell'istituto, su cui sono state effettuate prima una orchidectomia nel 1922 e successivamente una penectomia e vaginoplastica nel 1931¹³.

Negli anni successivi la questione transgender è rimasta poco conosciuta e considerata fino al 1952 con il caso di Christine Jorgensen, la prima americana ad essersi sottoposta ad un'operazione chirurgica di affermazione di genere svolta in una clinica danese, unica a svolgere questo trattamento a quei tempi. Il suo ritorno negli Stati Uniti e la sua esposizione pubblica nei confronti della propria identità di genere ha portato molta attenzione ai movimenti transgender in America¹⁴. Qualche anno dopo nel 1966 il Dr. Henry Benjamin pubblica il suo trattato *The Transsexual Phenomenon* rendendo conosciuto ad un pubblico più ampio il termine *transessuale* coniato da Cauldwell anni prima. In questo si espone anche contro quello che era considerato al tempo l'approccio terapeutico per gli individui transgender, basato su una terapia di psicoanalisi il cui scopo era di diminuire il desiderio di essere dell'altro sesso, ma invece proponendo l'utilizzo di una terapia ormonale per effettuare la transizione verso il genere desiderato e se necessario anche un intervento chirurgico¹⁵. Benjamin ha inoltre fondato nel 1978 la *Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association* successivamente rinominata *World Professional Association for Transgender Health/(WPATH)*, tuttora una delle più importanti autorità mondiali per la salute degli individui TGD^{16 17}. Nel 1979 ha poi pubblicato la prima edizione degli *Standards of Care (SOC)*, delle linee guida per aiutare i professionisti sanitari nella gestione delle persone TGD, attualmente all'VIII edizione sono ancora considerati un documento fondamentale in materia¹⁸.

Il termine entra a far parte del DSM-III nel 1980 con il nome di *transessualismo*, utilizzato per adolescenti e adulti, mentre nei bambini la diagnosi è di *disturbo d'identità di genere dell'infanzia* (gender identity disorder of childhood non so se sia meglio lasciarlo in inglese o tradurlo). Queste verranno poi unite nel DSM-IV del 1994 sotto la diagnosi di *disturbo d'identità di genere* (anche qua non so se tradurre), con criteri diversi per i bambini rispetto ad adolescenti e adulti¹⁹. Infine nel 2013 con il DSM-5 la diagnosi diventa di *disforia di genere*, spostando il focus sulla condizione di sofferenza che accompagna l'incongruenza di genere, con l'obiettivo di depatologizzare e destigmatizzare la condizione di transgender¹⁴²⁰.

Infine, nel 2022 con l'ICD-11 viene definita la diagnosi di *incongruenza di genere*, revisione aggiornata della diagnosi di *transessualismo* dell'ICD-10, questa era inserita nel capitolo sui disturbi mentali mentre viene adesso spostata nel capitolo sulla salute sessuale. Si pone attenzione anche ad utilizzare termini meno binari, come "sesso assegnato" e "genere esperito" e non viene implicato che tutti gli individui desiderino una terapia di transizione. Anche in questo caso le revisioni continuano ad avere l'obiettivo di combattere lo stigma e la discriminazione nei confronti

della popolazione TGD, offrendo invece strumenti migliori di comprensione, valutazione e supporto²¹.

2.1.3 Epidemiologia

Nella discussione epidemiologica dei dati che riguardano la popolazione TGD è preferibile evitare i termini "incidenza" e "prevalenza", questi infatti potrebbero sottintendere in maniera impropria una condizione patologica. Oltretutto, il termine "incidenza" non è utilizzabile anche perché indica la presenza di un chiaro momento di comparsa dello status TGD, il quale è raramente individuabile. Si preferiscono quindi i termini "numero" e "proporzione", per riferirsi alla dimensione assoluta e relativa della popolazione TGD.⁹

Nonostante un interesse crescente da parte della ricerca nei confronti della salute di questa popolazione, ci sono ancora molti dati epidemiologici anche basilari sui quali si ha poca certezza. Le stime riportate in vari studi sono infatti fortemente dipendenti dal tipo di metodologia utilizzata per l'indagine e dalla definizione data del termine transgender. A seconda delle pubblicazioni vengono presi in considerazione certe volte solamente color che hanno richiesto o intrapreso un percorso chirurgico di riassegnazione del sesso, altri prendono in considerazione le diagnosi di disforia di genere, mentre diversi studi svolti tramite sondaggio nella popolazione generale prendono in considerazione l'autoidentificazione come transgender.²²

Per quanto riguarda nello specifico la diagnosi clinica di disforia di genere, il DSM-5-TR riporta una prevalenza tra il 0,005-0,014% per le persone AMAB e tra il 0,002% e 0,003% per le AFAB, già puntualizzando però come reputi il dato verosimilmente sottostimato²³ (si sottolinea che, in questo caso, può essere utilizzato il termine "prevalenza" dato che si sta facendo riferimento ad un'effettiva condizione patologica riconosciuta). Questa stima infatti prende in considerazione solamente la parte della popolazione TGD che ha ricevuto a tutti gli effetti una diagnosi, per cui appare evidente come questo numero sia sottostimato di diversi ordini di grandezza rispetto ai sondaggi nella popolazione, i quali utilizzano criteri più generici.

Prendendo in considerazione i sondaggi condotti nella popolazione che utilizzano definizioni simili, i risultati sono consistenti. Questionari che indagavano nello specifico il termine "transgender" rilevavano una stima che va tra lo 0,3% e lo 0,5% tra gli adulti e tra l'1,2% e il 2,7% tra bambini ed adolescenti. Utilizzando una definizione più ampia che include termini come "incongruenza di genere" o "ambivalenza di genere" la percentuale aumenta a 0,5-4,5% tra gli adulti e 2,5-8,4% nella popolazione adolescente e pediatrica.²⁴

La dimensione di questa popolazione è inoltre in aumento, su questo concordano sostanzialmente tutte le pubblicazioni che prendono in considerazione l'evoluzione del trend negli anni, indipendentemente da area geografica e modalità di indagine.

²⁵

Per quanto riguarda l'Italia, uno studio del 2023 condotto tramite un sondaggio online diffuso attraverso vari social media, riporta che su 19572 partecipanti il 7,7% riporta un'identità di genere diversa dal sesso assegnato alla nascita.²⁶ Si è anche valutato come i partecipanti TGD avessero un'età media significativamente inferiore rispetto a quelli cisgender. Inoltre è interessante notare come tra le persone TGD solamente il 41,6% riportavano un'identità di genere binaria, mentre il 58,4% si identificavano come non-binari.

2.1.4 Eziologia

Attualmente non sono ancora stati identificati dei chiari fattori eziologici determinanti nell'insorgenza di una incongruenza di genere. Come molte altre patologie, l'ipotesi più attuale comprende l'interazione tra molteplici fattori di tipo biologico, genetico e psicosociale.

Fattori Neurologici Il coinvolgimento neurologico si basa sull'ipotesi che i soggetti transgender abbiano delle differenze nello sviluppo dei circuiti cerebrali, rispetto ai cisgender, e che questo sia determinante nell'insorgenza dell'incongruenza di genere. La base biologica di questa teoria è la differenza già nota tra cervello maschile e femminile nei soggetti cisgender; questa si presenta sia in un leggero vantaggio dell'uno o l'altro sesso in alcuni task cognitivi, sia in una vera e propria differenza anatomica di trofismo di alcune zone cerebrali piuttosto che altre²⁷.

Sono diversi i fattori che intervengono nel determinare queste differenze e non tutti sono conosciuti; sicuramente è presente un'influenza ambientale, com'è reso evidente dal fatto che queste differenze tra maschi e femmine sono diverse in diverse aree geografiche, è molto probabile anche un ruolo degli ormoni sessuali durante sviluppo, infatti le differenze di trofismo sono state associate ad aree con diversa quantità di recettori estrogenici e androgenici nelle varie aree cerebrali²⁸.

Per quanto riguarda la popolazione TGD, seppur siano state dimostrate alcune differenze strutturali e funzionali nel cervello degli individui TGD, non è ancora stato individuato in letteratura un pattern preciso che si possa associare chiaramente a determinati cambiamenti strutturali. Alcuni studi dimostrano come la morfologia cervello di individui con incongruenza di genere sia complessivamente più simile ad individui cisgender del sesso assegnato alla nascita rispetto a individui cisgender dell'identità di genere scelta²⁹. Tuttavia esiste anche evidenza discordante, ad esempio gli studi riguardanti la struttura della materia bianca tendono a concordare sull'esistenza di un fenotipo intermedio negli individui transgender, differente da quello di entrambi maschi e femmine cisgender^{30 3132}.

Complessivamente è difficile giungere a conclusioni chiare, gli studi infatti sono limitati dall'uso di metodiche di imaging non invasive e popolazioni di piccole dimensioni; oltretutto molti prendono in considerazione sia l'identità di genere che

l'orientamento sessuale, rendendo difficile differenziare chiaramente l'influenza delle due variabili.

Fattori Genetici Diversi studi ipotizzano la presenza di una componente genetica nella costruzione dell'identità di genere quindi dell'incongruenza, tuttavia al momento non sono stati trovati geni specifici direttamente coinvolti.

Diversi studi sono stati condotti su gemelli monozigoti, mettendo in evidenza come questi abbiano un tasso di concordanza maggiore sia per quanto riguarda l'identità sia per l'incongruenza di genere.^{33 34}

Uno studio ha studiato invece il potenziale ruolo dei geni coinvolti nel *signaling* degli ormoni sessuali, mettendo in evidenza come alcune varianti genetiche siano correlate all'incongruenza di genere in alcuni pazienti AMAB, facendo anche valutazioni ed ipotesi sul meccanismo di azione degli specifici polimorfismi.³⁵

Fattori Endocrini L'incongruenza di genere si presenta frequentemente in soggetti che presentano disturbi dello sviluppo sessuale (DSD), in queste condizioni spesso l'assegnazione del sesso alla nascita non è chiara come nel resto della popolazione e diventa un obiettivo fondamentale avere un'assegnazione del sesso che sia coerente con l'identità di genere dell'individuo³⁶. Alcuni suggeriscono di procedere in maniera inversa, invece di presupporre che sia l'assegnazione del sesso a guidare l'identità di genere, lasciare che l'eventuale comparsa di una incongruenza di genere diventi determinante per l'assegnazione del sesso³⁷.

Una di queste condizioni è l'iperplasia surrenale congenita (CAH), in cui le ghiandole surrenali hanno una produzione eccessiva di androgeni, andando a causare in individui con corredo cromosomico femminile alcune caratteristiche mascolinizzanti, in questi casi solitamente viene comunque assegnato alla nascita un sesso femminile. In questi pazienti la percentuale di incongruenza di genere non è particolarmente alta, ma comunque molto più alta rispetto alla popolazione generale³⁸.

I meccanismi attraverso i quali gli ormoni sessuali possano intervenire nella determinazione dell'identità di genere non sono del tutto chiari, ma si ricollegano al tema citato prima della loro influenza nella differenziazione cerebrale e della possibile presenza negli individui TGD di polimorfismi in alcuni recettori estrogenici e androgenici a livello cerebrale³⁹.

Fattori Psicologici e Sociali La maggior parte degli studi prende in considerazione il probabile intervento di vari fattori psicologici nella genesi dell'identità di genere e quindi dell'incongruenza, diverse teorie psicologiche identificano elementi differenti che potrebbero agire in diverse fasi della vita dell'individuo.

La teoria più primitiva è quella *psicodinamica*, che si rifa addirittura alla teoria Freudiana dell'identificazione, ipotizzando un intervento importante dell'esperienza infan-

tile nella determinazione dell'identità di genere. Secondo la "teoria dell'identificazione" di Freud il bambino tende ad identificarsi con il genitore del sesso opposto in quello che è il complesso di Edipo.⁴⁰ Nonostante ancora non venga espresso chiaramente il concetto di incongruenza di genere, è chiaro come questi concetti sottintendano l'ipotesi di una certa variabilità e fluidità nell'identità di genere.

La successiva teoria *psicosociale* prende invece in considerazione l'intervento di fattori ambientali e culturali nella determinazione dell'identità di genere.

L'apprendimento del comportamento e ruolo di genere avvengono tramite l'osservazione e l'imitazione nel contesto sociale, andando a replicare quelli che sono i comportamenti considerati adeguati al proprio sesso, in un procedimento graduale che si sviluppa negli anni⁴¹. Nella popolazione TGD verosimilmente lo sviluppo della propria identità di genere avviene in modo analogo, con simili fattori determinanti,⁴² tuttavia, uno studio sulla popolazione pediatrica ha individuato un possibile rallentamento nell'acquisizione di un'identità di genere stabile in bambini che riconoscono un'identità di genere non corrispondente al proprio sesso biologico⁴³. Un ruolo importante è anche attribuito alla presenza nell'ambiente familiare e sociale di una pressione sul bambino a comportarsi in maniera conforme al proprio sesso biologico. Questa insistenza si riflette negativamente sull'adattamento psicologico del bambino, motivo per cui si reputa al contrario ottimale un ambiente in cui il bambino possa sentirsi libero sia di confermare la propria appartenenza al sesso biologico, sia gli venga data la possibilità di esplorare identità di genere alternative.⁴⁴

2.1.5 Criteri Diagnostici - DSM-5-TR e ICD-11

Nel discutere i criteri diagnostici nella popolazione TGD è bene rimarcare la differenza tra i termini incongruenza di genere e disforia di genere.

L'**incongruenza di genere** è il termine utilizzato dalla International Classification of Diseases (ICD-11), questa è caratterizzata dalla presenza di una dissonanza tra l'esperienza di genere ed il sesso biologico assegnato alla nascita. L'incongruenza di genere abbraccia in maniera più ampia la popolazione TGD e non indica una condizione patologica o disturbo psichiatrico, tanto da essere trasferita nell'ICD-11 dalla categoria dei disordini mentali a quella relativa le condizioni di salute sessuale¹⁰.

La **disforia di genere** invece viene diagnosticata secondo i criteri del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR), in questo caso quindi viene identificata una condizione patologica di sofferenza, determinata dall'incongruenza tra il genere esperito ed il sesso biologico.¹¹

Data l'evoluzione di entrambe queste condizioni nella vita di un individuo, entrambe queste pubblicazioni utilizzano criteri diversi per i bambini e per adolescenti e adulti.

Criteri Diagnostici nei Bambini La definizione dell'ICD-11 dell'incongruenza di genere nei bambini:

Marcata discrepanza tra il genere sperimentato/espresso da un individuo e il sesso assegnato nei bambini prepuberali. Questo include un forte desiderio di essere di un genere diverso rispetto al sesso assegnato; una forte avversione da parte del bambino verso la sua anatomia sessuale o le caratteristiche sessuali secondarie anticipate e/o un forte desiderio che le caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie anticipate che corrispondano al genere sperimentato; giochi, giocattoli, attività e compagni di gioco fittizi o fantasiosi tipici del genere sperimentato piuttosto che del sesso assegnato. La discrepanza deve persistere per circa 2 anni.

I criteri diagnostici nel DSM-5 per la disforia di genere nei bambini:

1. Una marcata incongruenza tra il genere esperito/espresso da un individuo e le caratteristiche sessuali e il genere assegnato, della durata di almeno 6 mesi, che si manifesta attraverso almeno sei dei seguenti criteri:
 - (a) Un forte desiderio di appartenere al genere opposto o insistenza sul fatto di appartenere al genere opposto (o un genere alternativo diverso dal genere assegnato).
 - (b) Nei bambini, una forte preferenza per il travestimento con abbigliamento tipico del genere opposto o per la simulazione dell'abbigliamento femminile; nelle bambine, una forte preferenza per l'indossare esclusivamente abbigliamento tipicamente maschile e una forte resistenza a indossare abbigliamento tipicamente femminile.
 - (c) Una forte preferenza per i ruoli tipicamente legati al genere opposto nei giochi del "far finta" o di fantasia.
 - (d) Una forte preferenza per giocattoli, giochi o attività stereotipicamente utilizzati o praticati dal genere opposto.
 - (e) Una forte preferenza per compagni di gioco del genere opposto.
 - (f) Nei bambini, un forte rifiuto per giocattoli, giochi e attività tipicamente maschili, e un forte evitamento dei giochi in cui ci si azzuffa; nelle bambine, un forte rifiuto di giocattoli, giochi e attività tipicamente femminili.
 - (g) Una forte avversione per la propria anatomia sessuale.
 - (h) Un forte desiderio per le caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie corrispondenti al genere esperito.
2. La condizione è associata a sofferenza clinicamente significativa o a compro-

missione del funzionamento in ambito sociale, scolastico o altre aree importanti.

Criteri Diagnostici in Adulti e Adolescenti La definizione dell'ICD-11 dell'incongruenza di genere in adulti e adolescenti:

Marcata e persistente incongruenza tra il genere sperimentato da un individuo e il sesso assegnato, che spesso porta al desiderio di 'transizione', al fine di vivere e essere accettati come persone del genere sperimentato, attraverso trattamenti ormonali, interventi chirurgici o altri servizi sanitari per far sì che il corpo dell'individuo si allineino, nella misura desiderata e possibile, con il genere sperimentato

I criteri diagnostici nel DSM-5 per la disforia di genere in adulti e adolescenti:

1. Una marcata incongruenza tra il genere esperito/espresso da un individuo e le caratteristiche sessuali e il genere assegnato, della durata di almeno 6 mesi, che si manifesta attraverso almeno due dei seguenti criteri:
 - (a) Una marcata incongruenza tra il genere esperito/espresso da un individuo e le caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie (o negli adolescenti, le caratteristiche sessuali secondarie attese).
 - (b) Un forte desiderio di liberarsi delle proprie caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie a causa di una marcata incongruenza con il genere esperito/espresso di un individuo (o nei giovani adolescenti, un desiderio di impedire lo sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie attese).
 - (c) Un forte desiderio per le caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie del genere opposto.
 - (d) Un forte desiderio di appartenere al genere opposto (o un genere alternativo diverso dal genere assegnato).
 - (e) Un forte desiderio di essere trattato come appartenente al genere opposto (o un genere alternativo diverso dal genere assegnato).
 - (f) Una forte convinzione di avere i sentimenti e le reazioni tipici del genere opposto (o di un genere alternativo diverso dal genere assegnato).
2. la condizione è associata a sofferenza clinicamente significativa o a compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o altre aree importanti.

Negli adulti si può aggiungere la specifica "post-transizione", facendo così riferimento ad un individuo che è passato a vivere completamente nel genere esperito, che si è sottoposto, o sta per sottoporsi, ad un trattamento, ormonale o chirurgico, di affermazione di genere

Diagnosi Differenziale Il DSM-5-TR indica cinque principali condizioni da tenere in considerazione quando si fa diagnosi di disforia di genere ¹¹

- **Nonconformità ai ruoli di genere:**

Individui i quali si comportano in modo non conforme a quelli che sono li stereotipi che caratterizzano il proprio ruolo di genere. In questo caso non è presente il forte desiderio di essere dell'altro genere e soprattutto non è presente l'alto livello di sofferenza che caratterizza la disforia

- **Disturbo da travestitismo:**

Disturbo parafiliaco tipicamente caratteristico di individui maschi adulti che provano eccitazione sessuale nell'indossare un vestiario tipicamente femminile, l'eccitazione è associata ad angoscia che però non comprende dubbi riguardo la propria identità di genere. Non è raro questo disturbo sia diagnosticato e coesista insieme ad una disforia di genere, di cui talvolta può essere un precursore.

- **Disturbo da dismorfismo corporeo:**

Individui con questo disturbo percepiscono parti del loro corpo come anomale ed hanno il desiderio di alterarele o rimuoverle. Questo disturbo può comprendere gli organi genitali o altre caratteristiche sessuali, motivo per cui potrebbe essere confuso con una disforia di genere, in questo caso tuttavia il disturbo è correlato alla parte del corpo in sé e non mette in discussione la propria identità di genere. questa seconda frase non è propriamente detta nel dsm

- **Disturbi dello spettro autistico:**

Negli individui con disturbo dello spettro autistico può essere difficile differenzia una disforia di genere da una preoccupazione autistica derivante da una visione rigida riguardo i ruoli di genere e/o difficoltà tipiche dello spettro autistico a comprendere le relazioni sociali.

- **Schizofrenia e altri disturbi psicotici:**

Nella schizofrenia possono essere presenti deliri riguardo l'appartenere ad un altro genere. Deliri che includono il tema del genere possono presentarsi in fino al 20% degli individui con schizofrenia. Uno studio ha dimostrato la presenza di disturbi neurobiologici dello sviluppo comuni che potrebbero essere determinanti in entrambe le condizioni ⁴⁵; tuttavia review più recenti in letteratura dimostrano come l'incidenza della schizofrenia non sia maggiore in individui transgender rispetto alla popolazione generale ⁴⁶

È molto importante distinguere situazioni in cui le due condizioni coesistono da quelle in cui i disturbi sono unicamente dovuti al quadro schizofrenico, in quanto questo ha un impatto importante sulla gestione del paziente e sull'approccio terapeutico, specialmente prendendo in considerazione trattamenti molto invasivi come la riassegnazione chirurgica del sesso. ⁴⁷

Tipicamente le due condizioni si possono differenziare dato che il contenuto dei deliri è bizzarro e questi fluttuano in corrispondenza con remissioni ed ricomparsa degli episodi psicotici. Un ulteriore fattore che può aiutare nella diagnosi è l'utilizzo di farmaci antipsicotici i quali, nel caso dei pazienti psicotici, portano ad una scomparsa del pensiero transessuale.⁴⁸

Altre condizioni che possono presentare problemi di diagnosi differenziale non prese in considerazione nel DSM-5-TR comprendono:

- Sviluppo atipico dell'Identità di Genere
- Disforia di Genere Transitoria Secondaria (abuso sessuale)
- Omosessualità egodistonica e omofobia interiorizzata
- Disturbi dell'alimentazione
- Disturbo borderline di personalità

2.1.6 Salute mentale e comorbidità psichiatriche

2.1.7 Valutazione e approccio ad un individuo con incongruenza di genere

La gestione di un individuo TGD non è compito semplice per il clinico, per questo motivo la *World Professional Association for Transgender Health* (WPATH) stila un documento per stabilire quelle che sono le migliori pratiche cliniche da mettere in atto, questo è lo *Standards of Care of Transgender and Gender Diverse People* (SOC).⁹ La WPATH è un'organizzazione non-profit interdisciplinare professionale ed educativa, il cui scopo è quello di promuovere un alto standard di cura per tutta la popolazione TGD.⁴⁹ Gli SOC rappresentano un insieme di linee guida riconosciute a livello internazionale per la presa in carico di individui TGD, con l'obiettivo di portarli a raggiungere una situazione di salute a livello fisico e psicologico, l'ultima edizione pubblicata sono gli SOC-8 del 2022.

Queste raccomandazioni non sono pensate esclusivamente per i professionisti sanitari, difatti un intero capitolo è dedicato all'educazione per la popolazione generale, punto fondamentale per combattere contro la discriminazione ancora molto diffusa nei confronti degli individui TGD. Atti di discriminatori, di intolleranza e violenza nei confronti della popolazione TGD rappresentano un fenomeno frequente, che impatta in modo importante la salute e la sicurezza di questi individui, con una percentuale di violenza riportata che arriva fino all'80% in alcune indagini⁵⁰.

Anche per quanto riguarda il personale sanitario, le competenze risultano spesso insufficienti, specialmente nel personale non specializzato⁵¹, con una buona percentuale di persone TGD che riportano esplicitamente di evitare per quanto possibile l'utilizzo dei servizi sanitari per paura di essere discriminati o subire maltratta-

menti⁵². Questo risulta estremamente problematico, andando ad limitare e rendere più difficile l'accesso a terapie importanti di affermazione di genere e rendendo più difficoltosa la gestione di una condizione già intrinsecamente complessa⁵³.

Gli SOC individuano un diverso approccio all'individuo TGD secondo l'età, esistono infatti linee guida separate per adulti, adolescenti e bambini.

Valutazione adulti: (non penso di dividere i paragrafi davvero era più per organizzarmi) Nell'adulto, il primo compito del professionista sanitario è di effettuare una corretta valutazione della presenza di incongruenza di genere e di identificare altre eventuali problematiche psichiatriche⁹. Successivamente è importante informare ed educare l'adulto TGD per quanto riguarda quelli che sono i possibili percorsi di affermazione di genere, sia medici che chirurgici, dato che è stato dimostrato da vari studi come questi abbiano un impatto positivo importante sulla salute mentale nei soggetti TGD⁵⁴, migliorando la qualità della vita, diminuendo i sintomi di ansia e depressione⁵⁵ e il rischio suicidario⁵⁶.

La decisione di intraprendere un percorso di affermazione di genere è un passo importante per l'individuo TGD ed una decisione che spesso viene presa in collaborazione con un professionista sanitario⁹, anche se in alcuni casi, solamente per le terapie ormonali, vengono utilizzati con successo dei modelli che prediligono la decisione dell'adulto TGD, tipicamente chiamati modelli a "consenso informato"⁵⁷⁵⁸. In ogni caso è fondamentale assicurarsi che il soggetto sia in grado di comprendere quali sono rischi e benefici del trattamento per essere in grado di dare il suo consenso⁹, escludendo malattie mentali che possono interferire, in particolar modo sintomi di decadimento cognitivo o psicotici⁵⁹.

Un'altra parte importante del percorso di un individuo TGD è quella di transizione sociale, che può dare grande beneficio al soggetto, migliorandone la salute mentale e la qualità della vita⁹. Tuttavia, esistono anche circostanze in cui l'individuo non desidera effettuare la transizione sociale per varie motivazioni, solitamente le motivazioni sono una mancanza di supporto familiare⁶⁰ o la paura di essere discriminati e stigmatizzati⁶¹.

Valutazione adolescenti La valutazione di un individuo TGD adolescente differisce da quella dell'adulto per alcune caratteristiche intrinseche di questo periodo della vita che devono essere prese in considerazione.

In primo luogo perché l'adolescenza può essere un periodo cruciale per lo sviluppo dell'identità di genere, specialmente per gli individui TGD; infatti si hanno importanti cambiamenti nelle proprie relazioni sociali, cambiamenti fisici come conseguenza della pubertà e spesso le prime esperienze relazionali, fattori che possono essere determinanti nel confermare o confutare dei dubbi nella propria identità di

genere⁶².

È importante nel soggetto adolescente anche assicurarsi che sia sufficientemente maturo emotivamente e cognitivamente per prendere decisioni importanti riguardo la propria identità di genere o soprattutto per eventuali trattamenti di affermazione di genere.

L'adolescenza rappresenta infatti un periodo importante di sviluppo neuro - cognitivo e socio emotivo, in cui vari fattori come le influenze sociali, una minore avversione al rischio ed una sensibilità maggiore alle ricompense immediate possono intervenire nei processi decisionali⁶³.

Anche per questo motivo è tipicamente indicato il coinvolgimento di figure genitoriali o di *caregiver*, per affiancare l'adolescente TGD nei propri processi decisionali per quanto riguarda un trattamento di affermazione di genere e per poi accompagnarlo durante questo percorso⁶⁴. Il supporto familiare è stato individuato da vari studi come un fattore determinante per il benessere e la salute mentale negli adolescenti TGD⁶⁵⁶⁶.

L'inizio precoce, in età adolescenziale, di un trattamento ormonale di affermazione di genere, nonostante sia molto dibattuto a livello mediatico(troppo controversial?), è stato valutato positivamente da diversi studi, con percentuali di *regret* (non sapevo veramente come tradurlo e rimpianto mi sembra orrendo) molto basse tra lo 0 e il 2% ⁶⁷⁶⁸⁶⁹.

Esistono anche alcune opzioni di affermazione di genere reversibili e non ormonali che possono diminuire la sofferenza mentale dell'adolescente TGD senza intervenire in maniera troppo invasive. Queste comprendono pratiche come il /genital tucking/(nascondere i propri genitali esterni maschili spesso utilizzando indumenti intimi specifici con lo scopo di rendere l'apparenza dell'inguine simile a quella femminile), il /genital packing/(utilizzo di una protesi o imbottitura negli indumenti intimi per simulare la presenza di genitali maschili) e il /chest binding/(utilizzo di indumenti molto stretti di vario tipo per dare un aspetto piatto al petto e nascondere il seno)⁷⁰⁷¹; quest'ultimo presenta comunque diversi possibili effetti negativi di tipo dermatologico e respiratorio, per cui è necessario porre attenzione alla frequenza con cui viene praticato, il metodo utilizzato e l'importanza della restrizione⁷²⁷³.

Bambini La valutazione di bambini in età prepuberale è diversa dato che in questo periodo l'identità di genere dell'individuo è ancora in fase di sviluppo, quindi non si può interpretare ogni manifestazione di diversità di genere come una vera e propria identità transgender, questa infatti nell'infanzia è da considerarsi parte normale dello sviluppo e dell'esplorazione della propria identità di genere⁷⁴. Tuttavia, sono presenti anche bambini TGD che riconoscono la propria identità di genere come diversa dal sesso assegnato in maniera più definita già in età molto precoce e solo

pochi di questi desiderano riassumere un'identità *cisgender*, anche a distanza di diversi anni⁷⁵.

Considerando questo i trattamenti ormonali o chirurgici di affermazione di genere sono tipicamente sconsigliati nel bambino, in favore di un approccio che favorisca invece la creazione di un ambiente sicuro in cui il bambino si senta libero di esprimersi e sperimentare con la propria identità di genere, supportato dalla famiglia e se necessario da un supporto psicologico adeguato.⁷⁶

2.1.8 Percorsi terapeutici di affermazione di genere

I percorsi di affermazione di genere sono terapie mediche e/o chirurgiche che l'individuo TGD può decidere di intraprendere per affermare la propria identità di genere rispetto al sesso assegnato alla nascita, come discusso prima questi sono strettamente dipendenti dall'età dell'individuo e devono essere discussi durante la valutazione con il professionista sanitario.

Terapia Medica La terapia medica ormonale comprende due approcci, la terapia di soppressione della pubertà con analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRHa), utilizzato negli individui prepuberi e la terapia ormonale di affermazione di genere (GAHT), utilizzata in adolescenti e adulti.

Analoghi del GnRH - Soppressione della pubertà Gli agonisti del GnRH agiscono a livello ipofisario andando a stimolare i normali recettori del GnRH che, in risposta ad una stimolazione continua, vengono inibiti nel rilascio di FSH e LH, determinando quindi un ipogonadismo ipogonadotropo⁷⁷.

Lo scopo degli analoghi del GnRH è quello di interrompere lo sviluppo puberale dei caratteri sessuali secondari, questo viene fatto per dare all'individuo tempo ulteriore per sviluppare ed esplorare la propria identità di genere liberamente, prevenendo i cambiamenti della pubertà che sarebbero fortemente a favore un'identità *cisgender* e mantenendo così aperte più opzioni⁷⁸. Questo trattamento ha anche un ruolo terapeutico importante, andando a diminuire fortemente il grosso stress psicologico che i cambiamenti del corpo durante la pubertà generano nei ragazzi TGD⁷⁹; secondo uno studio recente avere accesso a questi trattamenti, per gli individui che lo desiderano, potrebbe diminuire anche il rischio di ideazione suicidaria⁸⁰.

Attualmente in Italia l'unico farmaco approvato per questo scopo è la Triptorelina, autorizzata dall'AIFA nel 2019 e somministrata per via intramuscolare ogni 28 giorni⁸¹. Per poter iniziare la terapia viene indicato di aspettare lo stadio 2 di Tanner, ovvero i primi cambiamenti fisici puberali, questo viene suggerito perché la reazione dell'individuo alla loro presentazione ha valore diagnostico per valutare la persistenza di una disforia o incongruenza di genere⁸². Solitamente la terapia inizia quindi

tra gli 11 e 15 anni e continua fino ai 16 anni, età alla quale solitamente questi individui iniziano una GAHT⁸³. Nonostante una percentuale molto alta di adolescenti TGD trattati con GnRHa poi decidano di intraprendere la GAHT (fino al 95-98%), è stato dimostrato che non c'è associazione tra le due, confutando la preoccupazione che la terapia con GnRHa rappresenti una decisione anticipata di iniziare una terapia di affermazione di genere, prima che si sia completato lo sviluppo cognitivo e quindi sia possibile esprimere il consenso⁸⁴.

Gli effetti collaterali associati a questi farmaci comprendono soprattutto problematiche di mineralizzazione ossea anche se i dati riguardo l'utilizzo nella popolazione adolescente TGD sono scarsi. Durante il trattamento viene indicato di monitorare quindi i parametri auxologici di crescita e la salute ossea, vengono misurati anche i valori ormonali, per valutare l'efficacia della terapia e la pressione arteriosa, data la presenza di qualche caso di ipertensione riportato in letteratura⁸².

Terapia Ormonale di Affermazione di Genere - GAHT La terapia ormonale di affermazione di genere viene utilizzata in adulti e adolescenti a partire dai 16 anni e può essere femminilizzante o mascolinizzante.

Ha due scopi principali ovvero ridurre i livelli endogeni degli ormoni sessuali, diminuendo così i caratteri sessuali del sesso biologico e allo stesso tempo sostituire con ormoni esogeni, in modo da garantire una concentrazione sufficiente di ormoni che corrispondano a quelli del genere scelto⁸². La terapia, come dimostrato da diversi studi, ha effetti positivi sul benessere mentale, migliorando i sintomi di disforia di genere come ansia e stress e diminuendo le comorbidità psichiatriche⁸⁵.

Dopo l'inizio della terapia devono essere monitorati nel tempo i cambiamenti corporei e psicologici ed eventuali effetti collaterali, devono essere effettuati anche dosaggi sierici degli ormoni sessuali, il target rimane quello di ottenere livelli corrispondenti all'identità di genere scelta dall'individuo. Queste valutazioni vengono fatte tipicamente ogni 3 mesi nel primo anno di terapia, ma le raccomandazioni sono di essere flessibili, dato che non esiste chiara evidenza per quanto riguarda questi intervalli e che dovrebbero piuttosto essere adattati al singolo individuo⁹.

- **Terapia Femminilizzante**

La terapia femminilizzante ha lo scopo di portare allo sviluppo di caratteristiche sessuali femminili, che comprendono quindi la crescita del seno, una diminuzione della massa muscolare e redistribuzione del grasso corporeo ai fianchi. Allo stesso tempo vengono sopresse le caratteristiche sessuali maschili con una diminuzione delle erezioni spontanee, diminuzione del volume testicolare e diminuzione della peluria, non si hanno tuttavia cambiamenti nel tono della voce che se desiderati necessitano un intervento chirurgico o un allenamento specifico⁸⁶.

Gli schemi terapeutici ottimali tipicamente comprendono un estrogeno in combinazione con un bloccante degli androgeni, utilizzato per ridurre i livelli endogeni di testosterone. La terapia estrogenica è solitamente con 17-estradiolo, amministrato per via orale, transdermica o parenterale, altre forme di estrogeni come l'etinilestradiolo non sono più indicate, dato che portano ad un rischio più alto di complicanze tromboemboliche⁸⁷⁸⁶. La terapia estrogenica in sé determina già una soppressione della produzione di androgeni, tuttavia una terapia antiandrogenica specifica viene spesso associata per diminuire ulteriormente i livelli di testosterone e sopprimere in maniera più efficace le caratteristiche sessuali maschili. I farmaci utilizzati sono diversi e le preferenze variano nel mondo, spesso secondo quelli che sono i farmaci più facilmente accessibili e meno costosi, negli Stati Uniti viene utilizzato lo spironolattone, in Europa è più comune il ciproterone acetato (CPA) mentre nel Regno Unito sono più usati gli agonisti del GnRH, ancora non esiste evidenza che deponga nettamente a favore di uno o dell'altro⁸⁸.

- **Terapia Mascolinizzante**

Gli obiettivi della terapia mascolinizzante comprendono lo sviluppo di caratteristiche sessuali tipicamente maschili come l'abbassamento del tono della voce, l'aumento della peluria specialmente sul volto e soppressione dei caratteri femminili, in particolare l'induzione dell'amenorrea⁸⁹⁸². Il trattamento è basato sulla somministrazione di androgeni con l'obiettivo di ottenere una concentrazione ematica di testosterone che rientri nel normale range maschile (320-1000ng/dl)⁹⁰. La somministrazione avviene tipicamente per via topica attraverso gel, creme o cerotti, oppure per iniezione intramuscolo, il dosaggio viene aggiustato sulla base del dosaggio ematico⁹¹.

Terapia Chirurgica - GAS La terapia chirurgica di affermazione di genere comprende un insieme di procedure utilizzate per rendere il corpo di un individuo TGD più in sintonia con la propria identità di genere. Tra queste ci sono operazioni chiamate "top surgery" tipicamente la mastectomia, ma usate anche per indicare operazioni di aumento del seno, di "bottom surgery", ovvero operazioni ai genitali che comprendono vaginoplastica, falloplastica e metaidioplastica, alle quali si aggiungono anche possibili operazioni di gonadectomia, quindi orchietomia e ovariectomia, negli ultimi anni stanno ricevendo molta attenzione anche operazioni di chirurgia facciale e delle corde vocali⁹. La richiesta di interventi chirurgici di affermazione di genere è aumentata molto negli ultimi anni, la richiesta maggiore riguarda le operazioni di "top surgery", più comuni nella popolazione più giovane, mentre le operazioni di chirurgia genitale sono meno frequenti e più comuni sopra l'età di 40 anni⁹².

2.2 Parte II - Bioimpedenziometria

La bioimpedenziometria o BIA (abbreviazione di bioelectrical impedance analysis), è una metodica molto utilizzata per valutare la composizione corporea. I suoi vantaggi sono dati dalla possibilità di ottenere questi dati in maniera rapida, non invasiva e facilmente ripetibile⁹³⁹⁴.

2.2.1 Funzionamento

La bioimpedenziometria si basa sull'amministrazione di una debole corrente elettrica alternata ad una o più radiofrequenze attraverso elettrodi superficiali, con l'obiettivo di valutare la conduzione attraverso tessuti e fluidi corporei. Questa corrente si muove a velocità diversa a seconda della composizione del corpo, è ben condotta dall'acqua e da tessuti ricchi di elettroliti come il sangue e i muscoli, mentre è condotta peggio da tessuto adiposo, osseo e aria. Gli elettrodi registrano quindi la diminuzione del voltaggio mentre la corrente passa attraverso il corpo e vengono quindi registrati i dati di impedenza dal dispositivo⁹⁵.

3 Obiettivi

4 Materiali e Metodi

5 Risultati

6 Discussione

7 Conclusioni

8 Bibliografia

1. Scarborough WJ, Risman BJ. Gender Studies. In: Naples NA, ed. *Companion to Women's and Gender Studies*. 1st ed. Wiley; 2020:41-68. doi:10.1002/9781119315063.ch3
2. Sex, Gender, and Sexuality. *National institutes of health (nih)*. Published online August 2022. Accessed May 25, 2024. <https://www.nih.gov/nih-style-guide/sex-gender-sexuality>
3. Sex & Gender. *Orwhodnihgov*. Accessed May 25, 2024. <https://orwh.od.nih.gov/sex-gender>

4. Witchel SF. Disorders of sex development. *Best practice & research clinical obstetrics & gynaecology*. 2018;48:90-102. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005
5. National Academies of Sciences E, Medicine. *Measuring Sex, Gender Identity, and Sexual Orientation*. (Bates N, Chin M, Becker T, eds.). The National Academies Press; 2022. doi:10.17226/26424
6. Kinsey scale Definition, Meaning, Sexuality, & Test Britannica. *Wwwbritannica.com*. Published online 2024. Accessed May 25, 2024. <https://www.britannica.com/topic/Kinsey-scale>
7. American Psychiatric Association. Gender. *Apastyleapaorg*. Accessed June 3, 2024. <https://apastyle.apa.org/style-grammar-guidelines/bias-free-language/gender>
8. LGBTI-SafeZone Terminology Office of Equity, Diversity, and Inclusion. *Wwwedinihgov*. Accessed June 8, 2024. <https://www.edi.nih.gov/people/sep/lgbti/safezone/terminology>
9. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *International journal of transgender health*. 2022;23(sup1):S1-S259. doi:10.1080/26895269.2022.2100644
10. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. *Icdwho.int*. Accessed June 1, 2024. <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#411470068>
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. DSM-5-TR. American Psychiatric Association Publishing; 2022. doi:10.1176/appi.books.9780890425787
12. *The Transgender Studies Reader*. 1. Routledge; 2006.
13. Bhinder J, Upadhyaya P. Brief History of Gender Affirmation Medicine and Surgery. In: Nikolavsky D, Blakely SA, eds. *Urological Care for the Transgender Patient: A Comprehensive Guide*. Springer International Publishing; 2021:249-254. doi:10.1007/978-3-030-18533-6_19
14. Crocq MA. How gender dysphoria and incongruence became medical diagnoses – a historical review. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2021;23(1):44-51. doi:10.1080/19585969.2022.2042166

15. Schilt K. Harry Benjamin Endocrinologist, Sexologist & Gender Identity Pioneer Britannica. *Wwwbritannicom*. Published online May 2024. Accessed June 7, 2024. <https://www.britannica.com/biography/Harry-Benjamin>
16. WPATH. History - WPATH World Professional Association for Transgender Health. *Wwwwpathorg*. Accessed June 7, 2024. <https://www.wpath.org/about/history#Before%25201995>
17. Allée KM. World Professional Association for Transgender Health (WPATH) Britannica. *Wwwbritannicom*. Published online April 2024. Accessed June 7, 2024. <https://www.britannica.com/topic/World-Professional-Association-for-Transgender-Health>
18. WPATH. SOC8 History - WPATH World Professional Association for Transgender Health. *Wwwwpathorg*. Accessed June 7, 2024. <https://www.wpath.org/soc8/history>
19. Zucker KJ, Spitzer RL. Was the Gender Identity Disorder of Childhood Diagnosis Introduced into DSM-III as a Backdoor Maneuver to Replace Homosexuality? A Historical Note. *Journal of sex & marital therapy*. 2005;31(1):31-42. doi:10.1080/00926230590475251
20. Narrow WE, Cohen-Kettenis P. The Revision of Gender Identity Disorder: DSM-5 Principles and Progress. *Journal of gay & lesbian mental health*. 2010;14(2):123-129. doi:10.1080/19359701003600954
21. Reed GM, Drescher J, Krueger RB, et al. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World psychiatry*. 2016;15(3):205-221. doi:10.1002/wps.20354
22. Collin L, Reisner SL, Tangpricha V, Goodman M. Prevalence of Transgender Depends on the "Case" Definition: A Systematic Review. *The journal of sexual medicine*. 2016;13(4):613-626. doi:10.1016/j.jsxm.2016.02.001
23. Gender Dysphoria. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. DSM Library. American Psychiatric Association Publishing; 2022. doi:10.1176/appi.books.9780890425787.x14_Gender_Dysphoria
24. Zhang Q, Goodman M, Adams N, et al. Epidemiological considerations in transgender health: A systematic review with focus on higher quality data. *International journal of transgender health*. 2020;21(2):125-137. doi:10.1080/26895269.2020.1753136

25. Goodman M, Adams N, Corneil T, Kreukels B, Motmans J, Coleman E. Size and Distribution of Transgender and Gender Nonconforming Populations. *Endocrinology and metabolism clinics of north america*. 2019;48(2):303-321. doi:10.1016/j.ecl.2019.01.001
26. Fisher AD, Marconi M, Castellini G, et al. Estimate and needs of the transgender adult population: the SPoT study. *Journal of endocrinological investigation*. Published online February 2024. doi:10.1007/s40618-023-02251-9
27. Miller DI, Halpern DF. The new science of cognitive sex differences. *Trends in cognitive sciences*. 2014;18(1):37-45. doi:10.1016/j.tics.2013.10.011
28. Goldstein JM. Normal Sexual Dimorphism of the Adult Human Brain Assessed by In Vivo Magnetic Resonance Imaging. *Cerebral cortex*. 2001;11(6):490-497. doi:10.1093/cercor/11.6.490
29. Frigerio A, Ballerini L, Valdés Hernández M. Structural, Functional, and Metabolic Brain Differences as a Function of Gender Identity or Sexual Orientation: A Systematic Review of the Human Neuroimaging Literature. *Archives of sexual behavior*. 2021;50(8):3329-3352. doi:10.1007/s10508-021-02005-9
30. Mueller SC, De Cuypere G, T'Sjoen G. Transgender Research in the 21st Century: A Selective Critical Review From a Neurocognitive Perspective. *American journal of psychiatry*. 2017;174(12):1155-1162. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17060626
31. Guillamon A, Junque C, Gómez-Gil E. A Review of the Status of Brain Structure Research in Transsexualism. *Archives of sexual behavior*. 2016;45(7):1615-1648. doi:10.1007/s10508-016-0768-5
32. Manzouri A, Savic I. Possible Neurobiological Underpinnings of Homosexuality and Gender Dysphoria. *Cerebral cortex*. 2019;29(5):2084-2101. doi:10.1093/cercor/bhy090
33. Kauffman RP, Guerra C, Thompson CM, Stark A. Concordance for Gender Dysphoria in Genetic Female Monozygotic (Identical) Triplets. *Archives of sexual behavior*. 2022;51(7):3647-3651. doi:10.1007/s10508-022-02409-1
34. Diamond M. Transsexuality Among Twins: Identity Concordance, Transition, Rearing, and Orientation. *International journal of transgenderism*. 2013;14(1):24-38. doi:10.1080/15532739.2013.750222
35. Foreman M, Hare L, York K, et al. Genetic Link Between Gender Dysphoria and Sex Hormone Signaling. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2019;104(2):390-396. doi:10.1210/jc.2018-01105

36. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(11):1207-1224. doi:10.1007/s40618-016-0482-0
37. Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of pediatric urology*. 2021;17(1):39-47. doi:10.1016/j.jpurol.2020.11.017
38. de Jesus LE, Costa EC, Dekermacher S. Gender dysphoria and XX congenital adrenal hyperplasia: how frequent is it? Is male-sex rearing a good idea? *Journal of pediatric surgery*. 2019;54(11):2421-2427. doi:10.1016/j.jpedsurg.2019.01.062
39. Bakker J. The role of steroid hormones in the sexual differentiation of the human brain. *Journal of neuroendocrinology*. 2022;34(2). doi:10.1111/jne.13050
40. Benjamin J. Father and daughter: Identification with difference—a contribution to gender heterodoxy. *Psychoanalytic dialogues*. 1991;1(3):277-299. doi:10.1080/10481889109538900
41. Steensma TD, Kreukels BP, de Vries AL, Cohen-Kettenis PT. Gender identity development in adolescence. *Hormones and behavior*. 2013;64(2):288-297. doi:10.1016/j.yhbeh.2013.02.020
42. Mehrtens I, Addante S. Transgender and Gender Diverse Identity Development in Pediatric Populations. *Pediatric annals*. 2023;52(12). doi:10.3928/19382359-20231016-05
43. Zucker KJ, Bradley SJ, Kuksis M, et al. Gender Constancy Judgments in Children with Gender Identity Disorder: Evidence for a Developmental Lag. *Archives of sexual behavior*. 1999;28(6):475-502. doi:10.1023/A:1018713115866
44. Egan SK, Perry DG. Gender identity: A multidimensional analysis with implications for psychosocial adjustment. *Developmental psychology*. 2001;37(4):451-463. doi:10.1037/0012-1649.37.4.451
45. Rajkumar RP. Gender Identity Disorder and Schizophrenia: Neurodevelopmental Disorders with Common Causal Mechanisms? *Schizophrenia research and treatment*. 2014;2014:1-8. doi:10.1155/2014/463757
46. Dhejne C, Van Vlerken R, Heylens G, Arcelus J. Mental health and gender dysphoria: A review of the literature. *International review of psychiatry*. 2016;28(1):44-57. doi:10.3109/09540261.2015.1115753

47. Stusiński J, Lew-Starowicz M. Gender dysphoria symptoms in schizophrenia. *Psychiatria polska*. 2018;52(6):1053-1062. doi:10.12740/PP/80013
48. Urban M. [Transsexualism or delusions of sex change? Avoiding misdiagnosis]. *Psychiatria polska*. 2009;43(6):719-728. Accessed June 3, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20209883/>
49. WPATH. Mission and Vision - WPATH World Professional Association for Transgender Health. *Wwwpathorg*. Accessed June 3, 2024. <https://www.wpath.org/about/mission-and-vision>
50. Group WB. Life on the margins: Survey results of the experiences of lgbt people in southeastern europe. Published online 2018. Accessed June 3, 2024. <https://documents1.worldbank.org/curated/en/123651538514203449/pdf/130420-REPLACEMENT-PUBLIC-FINAL-WEB-Life-on-the-Margins-Survey-Results-of-the-Experience.pdf>
51. Aldridge Z, Thorne N, Marshall E, et al. Understanding factors that affect well-being in trans people "later" in transition: a qualitative study. *Quality of life research*. 2022;31(9):2695-2703. doi:10.1007/s11136-022-03134-x
52. Lerner JE, Martin JI, Gorsky GS. More than an Apple a Day: Factors Associated with Avoidance of Doctor Visits Among Transgender, Gender Nonconforming, and Nonbinary People in the USA. *Sexuality research and social policy*. 2021;18(2):409-426. doi:10.1007/s13178-020-00469-3
53. Giffort DM, Underman K. The relationship between medical education and trans health disparities: a call to research. *Sociology compass*. 2016;10(11):999-1013. doi:10.1111/soc4.12432
54. Aldridge Z, Patel S, Guo B, et al. Long-term effect of gender-affirming hormone treatment on depression and anxiety symptoms in transgender people: A prospective cohort study. *Andrology*. 2021;9(6):1808-1816. doi:10.1111/andr.12884
55. Nguyen HB, Chavez AM, Lipner E, et al. Gender-Affirming Hormone Use in Transgender Individuals: Impact on Behavioral Health and Cognition. *Current psychiatry reports*. 2018;20(12). doi:10.1007/s11920-018-0973-0
56. Green AE, DeChants JP, Price MN, Davis CK. Association of Gender-Affirming Hormone Therapy With Depression, Thoughts of Suicide, and Attempted Suicide Among Transgender and Nonbinary Youth. *Journal of adolescent health*. 2022;70(4):643-649. doi:10.1016/j.jadohealth.2021.10.036

57. Deutsch MB. Use of the Informed Consent Model in the Provision of Cross-Sex Hormone Therapy: A Survey of the Practices of Selected Clinics. *International journal of transgenderism*. 2012;13(3):140-146. doi:10.1080/15532739.2011.675233
58. Schulz SL. The Informed Consent Model of Transgender Care: An Alternative to the Diagnosis of Gender Dysphoria. *Journal of humanistic psychology*. 2018;58(1):72-92. doi:10.1177/0022167817745217
59. Hostiuc S, Rusu MC, Negoii I, Drima E. Testing decision-making competency of schizophrenia participants in clinical trials. A meta-analysis and meta-regression. *Bmc psychiatry*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12888-017-1580-z
60. Bradford J, Reisner SL, Honnold JA, Xavier J. Experiences of Transgender-Related Discrimination and Implications for Health: Results From the Virginia Transgender Health Initiative Study. *American journal of public health*. 2013;103(10):1820-1829. doi:10.2105/AJPH.2012.300796
61. McDowell MJ, Hughto JMW, Reisner SL. Risk and protective factors for mental health morbidity in a community sample of female-to-male trans-masculine adults. *Bmc psychiatry*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12888-018-2008-0
62. Leibowitz S, de Vries AL. Gender dysphoria in adolescence. *International review of psychiatry*. 2016;28(1):21-35. doi:10.3109/09540261.2015.1124844
63. Grootens-Wiegers P, Hein IM, van den Broek JM, de Vries MC. Medical decision-making in children and adolescents: developmental and neuroscientific aspects. *Bmc pediatrics*. 2017;17(1). doi:10.1186/s12887-017-0869-x
64. Rafferty J, CHILD COPAO, HEALTH F, et al. Ensuring Comprehensive Care and Support for Transgender and Gender-Diverse Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2018;142(4):e20182162. doi:10.1542/peds.2018-2162
65. Pariseau EM, Chevalier L, Long KA, Clapham R, Edwards-Leeper L, Tishelman AC. The relationship between family acceptance-rejection and transgender youth psychosocial functioning. *Clinical practice in pediatric psychology*. 2019;7(3):267-277. doi:10.1037/cpp0000291
66. Grossman AH, Park JY, Frank JA, Russell ST. Parental Responses to Transgender and Gender Nonconforming Youth: Associations with Parent Support, Parental Abuse, and Youths' Psychological Adjustment. *Journal of homosexuality*. 2021;68(8):1260-1277. doi:10.1080/00918369.2019.1696103

67. de Vries AL, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar EC, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Young Adult Psychological Outcome After Puberty Suppression and Gender Reassignment. *Pediatrics*. 2014;134(4):696-704. doi:10.1542/peds.2013-2958
68. Smith YLS, Goozen SHMV, Kuiper AJ, Cohen-Kettenis PT. Sex re-assignment: outcomes and predictors of treatment for adolescent and adult transsexuals. *Psychological medicine*. 2005;35(1):89-99. doi:10.1017/S0033291704002776
69. Wiepjes CM, Nota NM, de Blok CJ, et al. The Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study (1972–2015): Trends in Prevalence, Treatment, and Regrets. *The journal of sexual medicine*. 2018;15(4):582-590. doi:10.1016/j.jsxm.2018.01.016
70. Hodax JK, DiVall S. Gender-affirming endocrine care for youth with a nonbinary gender identity. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2023;14:204201882311604. doi:10.1177/20420188231160405
71. TransCare. Binding, packing, and tucking Gender Affirming Health Program. *Transcareucsfedu*. Published online 2016. Accessed June 7, 2024. <https://transcare.ucsf.edu/guidelines/binding-packing-and-tucking>
72. Peitzmeier S, Gardner I, Weinand J, Corbet A, Acevedo K. Health impact of chest binding among transgender adults: a community-engaged, cross-sectional study. *Culture, health & sexuality*. 2017;19(1):64-75. doi:10.1080/13691058.2016.1191675
73. Julian JM, Salvetti B, Held JI, Murray PM, Lara-Rojas L, Olson-Kennedy J. The Impact of Chest Binding in Transgender and Gender Diverse Youth and Young Adults. *Journal of adolescent health*. 2021;68(6):1129-1134. doi:10.1016/j.jadohealth.2020.09.029
74. Ehrensaft D, Giammattei SV, Storck K, Tishelman AC, St. Amand C. Pre-pubertal social gender transitions: What we know; what we can learn—A view from a gender affirmative lens. *International journal of transgenderism*. 2018;19(2):251-268. doi:10.1080/15532739.2017.1414649
75. Olson KR, Durwood L, Horton R, Gallagher NM, Devor A. Gender Identity 5 Years After Social Transition. *Pediatrics*. 2022;150(2). doi:10.1542/peds.2021-056082
76. Telfer MM, Tollit MA, Pace CC, Pang KC. Australian standards of care and treatment guidelines for transgender and gender diverse children and adolescents. *Medical journal of australia*. 2018;209(3):132-136. doi:10.5694/mja17.01044

77. Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M. *Basic and Clinical Pharmacology 13th Ed.* Thirteenth edition. McGraw-Hill Education; 2015.
78. Ashley F. Thinking an ethics of gender exploration: Against delaying transition for transgender and gender creative youth. *Clinical child psychology and psychiatry*. 2019;24(2):223-236. doi:10.1177/1359104519836462
79. de Vries AL, Steensma TD, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Puberty Suppression in Adolescents With Gender Identity Disorder: A Prospective Follow-Up Study. *The journal of sexual medicine*. 2011;8(8):2276-2283. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.01943.x
80. Turban JL, King D, Carswell JM, Keuroghlian AS. Pubertal Suppression for Transgender Youth and Risk of Suicidal Ideation. *Pediatrics*. 2020;145(2). doi:10.1542/peds.2019-1725
81. AIFA. Gazzetta Ufficiale. *Wwwgazzettaufficiale.it*. Published online 2019. Accessed June 8, 2024. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/03/02/19A01426/sg>
82. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2017;102(11):3869-3903. doi:10.1210/jc.2017-01658
83. Calcaterra V, Tornese G, Zuccotti G, et al. Adolescent gender dysphoria management: position paper from the Italian Academy of Pediatrics, the Italian Society of Pediatrics, the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes, the Italian Society of Adolescent Medicine and the Italian Society of Child and Adolescent Neuropsychiatry. *Italian journal of pediatrics*. 2024;50(1). doi:10.1186/s13052-024-01644-7
84. Nos AL, Klein DA, Adirim TA, et al. Association of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Use With Subsequent Use of Gender-Affirming Hormones Among Transgender Adolescents. *Jama network open*. 2022;5(11):e2239758. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.39758
85. Costa R, Colizzi M. The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals; mental health: a systematic review. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2016;12:1953-1966. doi:10.2147/NDT.S95310

86. Sudhakar D, Huang Z, Zietkowski M, Powell N, Fisher AR. Feminizing gender-affirming hormone therapy for the transgender and gender diverse population: An overview of treatment modality, monitoring, and risks. *Neurourology and urodynamics*. 2023;42(5):903-920. doi:10.1002/nau.25097
87. Asscheman H, T'Sjoen G, Lemaire A, et al. Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. *Andrologia*. 2014;46(7):791-795. doi:10.1111/and.12150
88. Angus LM, Nolan BJ, Zajac JD, Cheung AS. A systematic review of antiandrogens and feminization in transgender women. *Clinical endocrinology*. 2021;94(5):743-752. doi:10.1111/cen.14329
89. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-Term Treatment of Transsexuals with Cross-Sex Hormones: Extensive Personal Experience. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2008;93(1):19-25. doi:10.1210/jc.2007-1809
90. Meriggiola MC, Gava G. Endocrine care of transpeople part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen. *Clinical endocrinology*. 2015;83(5):597-606. doi:10.1111/cen.12753
91. Shumer DE, Nokoff NJ, Spack NP. Advances in the Care of Transgender Children and Adolescents. *Advances in pediatrics*. 2016;63(1):79-102. doi:10.1016/j.yapd.2016.04.018
92. Wright JD, Chen L, Suzuki Y, Matsuo K, Hershman DL. National Estimates of Gender-Affirming Surgery in the US. *Jama network open*. 2023;6(8):e2330348. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.30348
93. Jackson AA, Johnson M, Durkin K, Wootton S. Body composition assessment in nutrition research: value of BIA technology. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(1):S71-S78. doi:10.1038/ejcn.2012.167
94. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *European journal of clinical nutrition*. 2019;73(2):194-199. doi:10.1038/s41430-018-0335-3
95. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJ, Earthman CP. Bioimpedance at the Bedside: Current Applications, Limitations, and Opportunities. *Nutrition in clinical practice*. 2015;30(2):180-193. doi:10.1177/0884533614568155