

D. Tienforti¹, L. Spagnolo¹, R. Di Geronimo¹, A. Ciriani¹, E. Perfetto¹, G. Terrana¹, A. Barbonetti¹

¹Andrology Unit, Department of Clinical Medicine, Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy.

BACKGROUND

Sebbene la soppressione puberale con analoghi del GnRH e la successiva gender-affirming hormone therapy (GAHT) rappresentino interventi consolidati nel percorso di affermazione di genere degli adolescenti transgender, i dati sugli effetti scheletrici a medio-lungo termine restano limitati e talora discordanti. La pubertà costituisce infatti una finestra biologica critica per l'acquisizione della massa ossea e il raggiungimento del picco di massa ossea, determinante chiave del rischio di frattura in età adulta.

L'inibizione transitoria della secrezione gonadotropinica durante l'adolescenza comporta una riduzione dell'esposizione agli steroidi sessuali in una fase cruciale dello sviluppo scheletrico, con potenziali ripercussioni sull'accumulo osseo. Gli studi disponibili suggeriscono una riduzione degli Z-score di densità minerale ossea durante trattamento con GnRHa, ma l'entità e la reversibilità di tali variazioni dopo l'introduzione della GAHT rimangono oggetto di dibattito.

OBBIETTIVO

Valutare l'impatto della soppressione puberale e della GAHT sull'acquisizione di massa ossea negli adolescenti transgender assegnati femmina (AFAB) o maschio (AMAB) alla

METODI

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura su PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane Library fino a settembre 2025. Sono stati inclusi studi longitudinali su adolescenti transgender trattati con analoghi del GnRH, con o senza successiva GAHT, che riportavano variazioni di bone mass density (BMD), bone mineral apparent density (BMAD) e Z-score a livello di rachide lombare, anca e collo femorale. I dati sono stati sintetizzati mediante meta-analisi a effetti casuali, espressi come differenze medie con intervalli di confidenza al 95%, e analizzati tramite meta-regressioni.

RISULTATI

Sono stati inclusi 10 studi longitudinali per un totale di 751 adolescenti transgender (427 AFAB, 324 AMAB). Durante la soppressione puberale con analoghi del GnRH si osservava una riduzione significativa degli Z-score di BMD e BMAD a livello del rachide lombare in entrambi i gruppi (AFAB $-0,97$; AMAB $-0,73$) (Figura 1A e 1B). Dopo l'introduzione della gender-affirming hormone therapy, si evidenziava un incremento dei valori assoluti di BMD e BMAD, accompagnato da un recupero solo parziale degli Z-score, che rimanevano inferiori ai valori basali. L'analisi temporale (T0-T1-T2) confermava un marcato calo durante GnRHa e un recupero incompleto dopo GAHT in entrambi i gruppi (Figura 2). Le meta-regressioni indicavano che un indice di massa corporea (BMI) più elevato, durata più breve della soppressione puberale e maggiore durata della GAHT si associavano a esiti scheletrici più favorevoli (Figura 3). Andamenti simili, seppur di minore entità e maggiore eterogeneità, sono stati osservati anche a livello dell'anca e del collo femorale (dati non mostrati).

Figura 1A e 1B

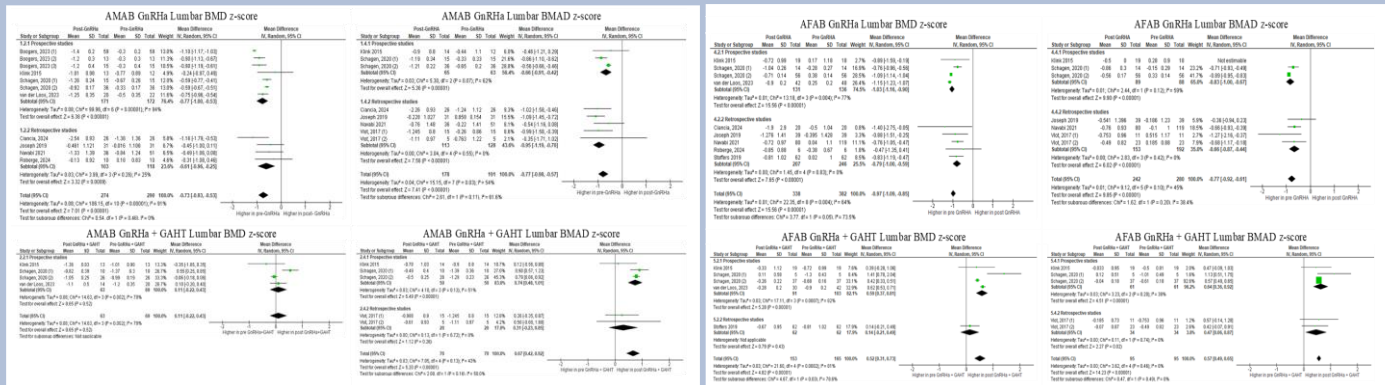
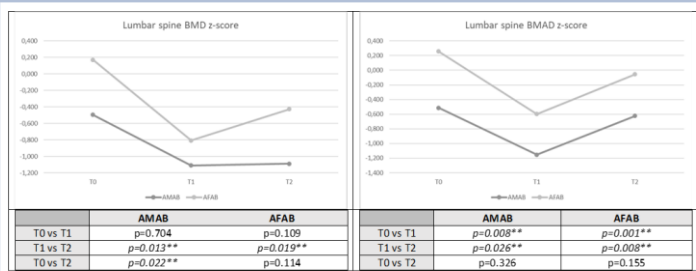


Figura 2



Group	Best outcome profile	Worst outcome profile
AMAB	<ul style="list-style-type: none">Higher BMI (protective effect: $\beta = -0.0104$ per kg/m²)Shorter GnRH exposureLonger GAHT duration ($\beta = -0.0275$ per month)Older age/Tanner stage at initiation of GnRH ($\beta = -0.0286$ per year)	<ul style="list-style-type: none">Low BMIVery early initiation of GnRHProlonged GnRH exposureShort GAHT duration
AFAB	<ul style="list-style-type: none">Higher BMI (stronger effect: $\beta = -0.0319$ per kg/m²)Shorter GnRH exposureAdequate GAHT durationInitiation not extremely early (Tanner ≥ 3)	<ul style="list-style-type: none">Low BMIProlonged GnRH exposure ($\beta = -0.0046$ per month)Short GAHT durationEarly initiation of suppression (Tanner 2)

Figura 3

CONCLUSIONI

La presente meta-analisi indica che la soppressione puberale con analoghi del GnRH negli adolescenti transgender è associata a una riduzione significativa dell'acquisizione di massa ossea, in particolare a livello del rachide lombare. L'introduzione della gender-affirming hormone therapy determina un incremento dei valori assoluti di densità minerale ossea, ma il recupero degli Z-score risulta incompleto, con valori che rimangono inferiori al basale. Fattori clinici e terapeutici potenzialmente modificabili, quali BMI, durata della soppressione puberale e durata della GAHT, influenzano in modo significativo gli esiti scheletrici. Questi risultati sottolineano l'importanza di un attento monitoraggio della salute ossea e di una ottimizzazione precoce di nutrizione, vitamina D e attività fisica durante il percorso di affermazione di genere.