

性别焦虑/性别不一致人群的内分泌治疗： 内分泌学会临床实践指南

Wylie C. Hembree,¹ Peggy T. Cohen-Kettenis,² Louis Gooren,³ Sabine E. Hannema,⁴ Walter J. Meyer,⁵ M. Hassan Murad,⁶ Stephen M. Rosenthal,⁷ Joshua D. Safer,⁸ Vin Tangpricha,⁹ and Guy G. T'Sjoen¹⁰

¹New York Presbyterian Hospital, Columbia University Medical Center, New York, New York 10032 (Retired); ²VU University Medical Center, 1007 MB Amsterdam, Netherlands (Retired); ³VU University Medical Center, 1007 MB Amsterdam, Netherlands (Retired); ⁴Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, Netherlands; ⁵University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas 77555; ⁶Mayo Clinic Evidence Based Practice Center, Rochester, Minnesota 55905; ⁷University of California San Francisco, Benioff Children's Hospital, San Francisco, California 94143; ⁸Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts 02118; ⁹Emory University School of Medicine and the Atlanta VA Medical Center, Atlanta, Georgia 30322; and ¹⁰Ghent University Hospital, 9000 Ghent, Belgium

*合作组织: American Association of Clinical Endocrinologists, American Society of Andrology, European Society for Pediatric Endocrinology, European Society of Endocrinology, Pediatric Endocrine Society, World Professional Association for Transgender Health.

目标: 更新内分泌学会2009年发表的《跨性别人群的内分泌治疗：内分泌学会临床实践指南》。

参与者: 参与者包括由九名专家，一名方法论专家和一名医学作家组成的内分泌学会任命的工作组。

证据: 这一循证的指南使用GRADE系统制订，以描述建议的强度和证据质量。该工作组委托进行了两次系统评价，并使用了其他已发表的系统评价和个别研究的最佳可用证据。

共识形成过程: 通过小组会议，电话会议和电子邮件通信达成了共识。内分泌学会委员会，成员和共同发起组织审查并评论了指南的初步草案。

结论: 性别肯定是一种跨学科的治疗方法，内分泌医生在其中发挥着重要作用。性别焦虑/性别不一致的人寻求和/或被转介给内分泌医生以发育所肯定的性别的身体特征。他们需要安全有效的激素治疗方案，以便（1）抑制由个人的遗传/性腺性别决定的内源性性激素分泌，以及（2）将性激素水平维持在其所肯定的性别的正常范围内。对于青春期前性别焦虑/性别不一致的人，不建议使用激素治疗。推荐进行性别肯定内分泌治疗的临床医生——经过适当训练进行

诊断的临床医生（必需），青少年心理健康服务提供者（必需）和成人心理健康专业人员（推荐）——应充分了解诊断标准和进行性别肯定治疗的标准，在精神病理学评估方面经验充足，训练有素，并愿意在整个内分泌过渡期间参与持续护理。我们建议使用促性腺激素释放激素激动剂对进入青春期Tanner G2 / B2期的性别焦虑/性别不一致青少年进行治疗。在多学科团队确认性别焦虑/性别不一致的持续存在以及足够的心理能力来对这种部分不可逆的治疗给予知情同意后，临床医生可添加性别肯定激素。大多数青少年在16岁时已具有这种能力。我们认识到或有充分理由在16岁之前开始进行性激素治疗，尽管在13.5至14岁年龄之前进行治疗的已发表经验很少。为照护青春期前以及年龄更大的青少年，我们建议由医疗专业人员和心理健康专业人员组成的多学科团队专家管理此治疗。主治医生必须确认转诊心理健康从业者使用的治疗标准，并在做出有关年龄更大的青少年的性别肯定手术的决定时与他们合作。对于性别焦虑/性别不一致的成年人，主治医生应（集体）根据患者的需要具备跨性别特异性诊断标准，心理健康，初级保健，激素治疗和手术方面的专业知识。我们建议维持适合性别的激素的生理水平，并监测已知的风险和并发症。当需要高剂量的性类固醇来抑制内源性类固醇和/或高龄时，临床医生可考虑手术切除先天性性腺以及减少性类固醇治疗。当手术切除不完整时，临床医生应监测跨性别男性（女性至男性）和跨性别女性（男性至女性）的生殖器官癌症风险。此外，临床医生应持续监测性类固醇的不良反应。对于成人的性别肯定手术，主治医生必须与转诊医师合作并确认治疗标准。对于并非具有性别不安/性别不一致的个体，可能无法从与性别肯定治疗相关的身体变化中受益，临床医生应该避免（通过激素治疗）给其造成伤害。（*J Clin Endocrinol Metab* 102: 3869–3903, 2017）

建议总结

1.0 对青少年和成年人的评估

- 1.1. 我们建议，只有符合以下标准的受过训练的心理健康专业人员（MHP）才能诊断成人中的性别焦虑（GD）/性别不一致：（1）使用精神障碍诊断和统计手册（DSM）和/或疾病和相关健康问题的国际统计分类（ICD）用于诊断的能力；（2）诊断GD/性别不一致，并区分GD/性别不一致和具有相似特征的病症（如身体变形障碍）的能力；（3）诊断精神疾病的训练；（4）进行或转介适当治疗的能力；（5）在心理上评估会对性别肯定的激素疗法造成影响的因素的能力，包括患者个人的理解，心理健康和社会状况；（6）定期参加相关专业会议的实践。（未分级的良好实践陈述¹）
- 1.2. 我们建议，只有符合以下标准的MHP才能诊断儿童和青少年的GD/性别不一致：（1）儿童和青少年发育心理学和精神病理学培训；（2）使用DSM和/或ICD进行诊断的能力；（3）能够区分GD/性别不一致和具有相似特征的病症（如身体变形障碍）；（4）诊断精神疾病的训练；（5）进行或转介适当治疗的能力；（6）在心理上评估会对性别肯定的激素疗法造成影响的因素的能力，包括患者个人的理解和社会状况；（7）定期参加相关专业会议的实践；（8）对青春期阻滞和性别肯定激素治疗的标准的知识。（未分级的良好实践陈述）
- 1.3. 我们建议，有关GD/性别不一致的青春期前青少年社会过渡的决定是在MHP或其他有经验的专业人士的协助下做出的。（未分级的良好实践陈述）
- 1.4. 对于GD/性别不一致的青春期前儿童，我们强烈建议不要使用青春期阻滞和性别肯定激素治疗。(1|⊕|⊕|○|○)
- 1.5. 我们强烈建议，临床医生为所有寻求性别肯定医疗的人，就他们在青少年时期开始青春期抑制之前以及在青少年和成年人确认性别的激素治疗之前保留生育能力的选项，提供告知和咨询服务。(1|⊕|⊕|⊕|○)

2.0 对青少年的治疗

- 2.1. 我们建议，符合GD/性别不一致诊断标准，满足治疗标准并要求治疗的青少年应该首先接受治疗以抑制青春期发育。(2|⊕|⊕|○|○)
- 2.2. 我们建议，临床医生在女孩和男孩首次表现出青春期的身体变化后开始青春期激素抑制。(2|⊕|⊕|○|○)
- 2.3. 我们强烈建议在需要时使用GnRH类似物抑制青春期激素。(1|⊕|⊕|○|○)
- 2.4. 在要求性激素治疗的青少年中（鉴于这是一种部分不可逆转的治疗），我们强烈建议，在跨学科医疗和MHP团队确认GD/性别不一致持续存在和能够给予知情同意的充分的心智能力后，使用逐渐增加的剂量计划开始治疗。大多数青少年在16岁时已拥有这种心智能力。(1|⊕|⊕|○|○)
- 2.5. 我们认识到，在一些患有GD/性别不一致的青少年中，可能有令人信服的理由在16岁之前开始进行性激素治疗，尽管在13.5至14岁之前进行的性别肯定激素治疗的发表研究很少。

¹ 译者注：原文为Ungraded Good Practice Statement，下同

与年龄≥16岁的青少年一样，我们强烈建议，由医学和MHP等专业跨学科团队负责管理这种治疗。(1|⊕○○○)

- 2.6. 我们建议，在性激素治疗期间每3至6个月监测一次临床青春期发育情况，每6至12个月监测一次实验室参数。(2|⊕⊕○○)

3.0 跨性别成年人的激素治疗

- 3.1. 我们强烈建议，临床医生在开始治疗前确认性别焦虑/性别不一致的诊断标准和性别过渡的内分泌阶段标准。(1|⊕⊕⊕○)
- 3.2. 我们强烈建议，临床医生在开始治疗前评估和治疗可能因激素缺乏和使用所肯定的性别的激素治疗而恶化的疾病。(1|⊕⊕⊕○)
- 3.3. 我们建议，临床医生在治疗期间测量激素水平，以确保内源性类固醇被抑制，并且管理性类固醇维持在所肯定的性别的正常生理范围内。(1|⊕⊕⊕○)
- 3.4. 我们建议，内分泌专家为正在接受治疗的跨性别个体提供有关性激素治疗引起的身体变化的开始和时间进程的教育。(2|⊕⊕○○)

4.0 预防不良结局和长期护理

- 4.1. 我们建议，定期对跨性别男性和女性对性类固醇激素的反应（包括身体变化和潜在的不良变化）进行临床评估，并对性类固醇激素水平进行实验室监测，第一年每三个月一次，随后每年进行一次或两次。(2|⊕⊕○○)
- 4.2. 我们建议，定期监测用雌激素治疗的跨性别女性的垂体泌乳素水平。(2|⊕⊕○○)
- 4.3. 我们建议，临床医生使用空腹血脂，糖尿病筛查和/或其他诊断工具来评估用激素治疗的跨性别者心血管风险因素。(2|⊕⊕○○)
- 4.4. 我们强烈建议，当存在骨质疏松症的危险因素时，临床医生获取骨密度（BMD）测量值，特别是那些在性腺切除术后停止性激素治疗的患者。(1|⊕⊕⊕○)
- 4.5. 我们建议，没有已知的乳腺癌增加风险的跨性别女性遵循非跨性别女性推荐的乳腺筛查指南。(2|⊕⊕○○)
- 4.6. 我们建议，用雌激素治疗的跨性别女性根据前列腺疾病和前列腺癌的个人风险进行个体化筛查。(2|⊕⊕○○)
- 4.7. 我们建议，应由临床医生决定将子宫切除术和卵巢切除术作为性别肯定手术的一部分的医疗必要性。（未分级的良好实践陈述）

5.0 性别重置和性别肯定手术

- 5.1. 我们强烈建议，患者仅在MHP和负责内分泌过渡治疗的临床医生同意手术在医学上是必要的并且将有益于患者的整体健康和/或幸福之后，进行生殖器性别肯定手术。(1|⊕⊕⊕○)
- 5.2. 我们建议，临床医生只有在完成至少1年的持续和依从的激素治疗后才批准生殖器性别肯定手术，除非不期望进行激素治疗或存在医学禁忌。（未分级的良好实践陈述）
- 5.3. 我们建议，负责内分泌治疗的临床医生和初级保健提供者确保获得对跨性别个体进行生殖器性别肯定手术的适当医疗许可，并在手术期间和手术后就激素使用与外科医生进行合作。（未分级的良好实践陈述）

- 5.4. 我们强烈建议，临床医生在下列情况下将激素治疗的跨性别个体转介生殖器外科手术：
（1）个体具有令人满意的社会角色变化；（2）个体对激素效果感到满意；（3）个体向往明确的手术改变。(1|⊕⊕⊕○)
- 5.5. 我们建议，临床医生延迟性别肯定的生殖器手术，包括性腺切除术和/或子宫切除术，直到患者达到至少18岁或其国家法定成人年龄。(2|⊕⊕○○)
- 5.6. 我们建议，临床医生根据个体的身体和心理健康状况确定跨性别男性的乳房手术时间。没有足够的证据来推荐特定的年龄要求。(2|⊕⊕○○)

相比先前指南的变化

目前的指南和2009年发布的指南都包含类似的章节。这里列出的是当前指南中包含的章节以及相应的建议数量：概论，对青少年和成人的评估（5），对青少年的治疗（6），跨性别成年人的激素治疗（4），预防不良结局和长期护理（7），性别重置和性别肯定手术（6）。目前的介绍更新了“性别焦虑/性别不一致”的诊断分类。它还回顾了“性别认同”的发展，并总结了其自然发展过程。对青少年和成人的临床评估部分详细定义了诊断和治疗青少年和成人的专业资质需求。我们建议有关青春期前青少年社会过渡的决定是在精神卫生专业人员或经验丰富的专业人士的协助下做出的。我们建议不要对青春期前儿童进行青春期阻滞及随后的性别肯定激素治疗。临床医生应告知寻求性别确认治疗的青春期儿童、青少年和成年人的保存生殖能力的选择。在治疗之前，临床医生应评估可能因激素缺乏和/或治疗而恶化的医疗状况的存在。一个最好由医疗和心理健康专业人员组成的跨学科团队应监督治疗。评估跨性别成人进行内分泌治疗的临床医生应确认持续性别焦虑/性别不一致的诊断。医生应教育跨性别人员了解类固醇引起的身体变化的时间进程。治疗应包括定期监测激素水平和代谢参数，以及骨密度的评估以及对前列腺，性腺和子宫的影响。我们还为计划生殖器性别肯定手术的跨性别者提出了建议。

循证的临床实践指南的制订方法

内分泌学会临床指南小组委员会（CGS）认为性别焦虑/性别不一致的个体的诊断和治疗是优先需要修订的领域，并任命了一个特别工作组来制订基于证据的推荐指南。工作组遵循GRADE小组推荐的方法，该小组是一个在制订和实施循证指南方面具有专业知识的国际小组。（1）分级方案的详细描述已在其他地方公布；（2）工作组使用现有的最佳研究证据来制订建议。工作组还使用了一致的语言和图形描述说明建议强度和证据质量。就建议的强度而言，强烈建议使用短语“我们强烈建议”和数字1，弱建议使用短语“我们建议”和数字2。符号⊕表示证据的质量：⊕○○○表示非常低质量的证据；⊕⊕○○，低质量；⊕⊕⊕○，质量适中；⊕⊕⊕⊕，高质量。工作组相信，根据强烈建议接受护理的人平均会获得相比其受到的损害更多的收益。弱建议需要更仔细地考虑个人的情况，及其所重视和偏好的，以确定最佳行动方案。与每项建议相关的是对证据的描述以及工作组在提出建议时所考虑的价值。在某些情况下，文中工作组做出评论以提供测试条件，剂量和监测的技术建议。这些技术评论反映了适用于典型治疗者的最佳证据。这些证据往往来自工作组根据其偏好的非系统观察；因此，应该将这些评论视为弱建议。

在该指南中，工作组做出了若干陈述以强调共同决策、一般性预防保健措施和跨性别者治疗的基本原则的重要性。这些陈述被标记为“未分级的良好实践陈述”。这些声明的直接证据要么不可用，要么没有系统评估，并且被认为超出了本指南的范围。这些陈述的目的是引起对这些原则的注意。

内分泌学会维持严格的利益冲突审查程序，以制订临床实践指南。所有工作组成员必须通过填写利益冲突表格来声明任何潜在的利益冲突。在社团理事会批准成员参与工作组时和在制订指南期间周期性地，CGS会审查所有利益冲突。参与指南制订的所有其他人也必须披露所研究事项中的任何利益冲突，并且大多数参与者必须没有任何利益冲突。CGS和工作组已审核了本指南的所有披露，并解决或处理了所有已识别的利益冲突。

利益冲突定义为来自商业利益的任何数额的报酬、补助金、研究支持、咨询费用、薪水、所有者权益（如股票和股票期权，不包括多元化共同基金）、参与代言队伍、咨询委员会或董事会的酬金和其他报酬；以及所有其他经济利益。完成的表格可通过内分泌学会办公室获得。

内分泌学会为本指南提供资金；工作组没有从商业实体或其他单位获得任何资金或报酬。

委托进行的系统综述

工作小组委托完成了两篇系统综述以支持本指南。其中第一篇目的是总结有关跨性别个体使用性类固醇对脂质和心血管结局影响的现有证据。该评价确定了29项具有中等偏倚风险的研究入选。在跨性别男性（FtM）中，性类固醇治疗与血清甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平的增加在统计上显著相关。在所有随访期间，高密度脂蛋白胆固醇水平显著下降。在跨性别女性（MtF）中，血清甘油三酯显著升高而其他参数没有任何变化。据报道，很少有心肌梗塞，中风，静脉血栓栓塞（VTE）和死亡事件。这些事件在跨性别女性中更为常见，但证据质量很低。第二篇综述总结了有关性类固醇对跨性别个体骨骼健康影响的现有证据，并确定了13项研究。在跨性别男性中，与开始男性化激素治疗前的基线值相比，12个月和24个月时腰椎、股骨颈或全髌BMD无统计学显著差异。在跨性别女性中，与开始女性化激素治疗前的基线值相比，12个月和24个月时腰椎BMD有统计学显著增加。关于骨折率的信息很少，证据质量也很低。

概论

在所有可考的历史中，即使在没有内分泌疾病的情况下，一些男性和女性都经历过因对两性异形性的严格和被动的顺从而产生的困惑和痛苦。在现代历史中，关于性别非常规的各个方面，有大量未曾间断的生物学，心理学，文化，政治和社会学方面的争议。20世纪标志了一群相信自己被“困在”错误的身体中的男女的社会觉醒的出现（3）。Magnus Hirschfeld和Harry Benjamin等人在医疗领域开创性地回应了那些寻求缓解和解决他们的深深不适的人。虽然变性人（Transsexual）这个词在本杰明著述《变性现象》（4）之后变得广为人知，但是早在1923年，Hirschfeld就创造了这个词，用来形容那些希望过上与他们所感受到的性别而非出生时所指定的性别相对应的生活的人（5）。Magnus Hirschfeld（6）和其他人（4,7）描述了除易性症（Transsexualism）之外的其他类型的跨性别现象。这些早期的研究人员提出，这些人的性别认同位于某个一维连续体的某处。该连续体涵盖从所有男性到“介于两者之间”到所有女性。然而，这种分类没有考虑到人们可能在这个连续体之外具有性别认同。例如，有些人认为自己既有男性和女性的性别认同，而有些则完全拒绝任何性别分类（8,9）。还有个体报告称在男性和女性认同之间经历持续和快速的不由自主的交替（10），或者不认同自身为男性但也不愿作为女性生活（11,12）。在一些国家（如尼泊尔，孟加拉国和澳大利亚），这些非男性或非女性性别被正式承认（13）。但是，尚未针对这些群体制订具体的治疗方案。在对其所指定性别不满意的人进行诊断时，美国精神病学协会目前的分类系统使用“性别焦虑”一词来代替“易性症”（14）。当前版本的世界卫生组织ICD-10在进行对青少年和成人的诊断时仍然使用易性症这一术语。然而在ICD-11中，世界卫生组织提议使用“性别不一致”一词（15）。

对性别焦虑/性别不一致个体的治疗（15）过去仅限于相对无效的“灵丹妙药”或乳膏。然而，随着于1935年睾酮和于1938年己烯雌酚开始可以得到使用，更有效的基于内分泌学的治疗成为可能。在20世纪后半叶媒体中开始出现了使用激素和性别肯定手术治疗的性别焦虑/性别不一致的个体的报道。Harry Benjamin国际性别焦虑协会（The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association）成立于1979年9月，现在被称为世界跨性别健康专业协会（WPATH）。WPATH于1979年发布了第一版照护准则（Standards of Care）。该准则自此定期更新，为治疗性别焦虑/性别不一致的人提供指导（16）。

在1975年之前，很少有关于跨性别者内分泌治疗的同行评论论文发表。但从那以后，已经有超过2000篇关于跨性别护理的各个方面的论文。本指南的目的是根据现有的医学文献和临床经验提出详细的建议和建议，使得主治医师能够在照护被诊断患有性别焦虑/性别不一致的个体时最大限度地使之获益并将风险降至最低。

在未来，我们需要对内分泌和外科手术方案的有效性和安全性进行更严格的评估。具体而言，性别焦虑/性别不一致的内分泌治疗方案应包括对以下内容的仔细评估：（1）青春期长期延迟对骨骼健康，性腺功能和大脑的影响（包括对认知，情绪，社交和性发育的影响）；（2）成人治疗对性激素水平的影响；（3）对治疗期间用于抑制内源性性类固醇的孕激素类和其他药物的要求和影响；（4）老年跨性别人群中性别肯定激素治疗的风险和收益。

为了成功制订和实施这样的方案，需要心理健康和内分泌研究者的长期努力，以在长期、大规模、多国家的合作中合作。这样的研究（如欧洲性别不一致调查网络）中应使用相同的诊断和入选标准，实施的治疗，检测方法和效果评估工具（17,18）。

术语及其用法各不相同且在不断发展。表1包含本指南中使用的术语定义。

表1 本指南中的术语定义

生理性别，生理男性或女性：这些术语指的是作为男性和女性的身体方面。由于这些可能彼此不一致（例如，具有XY染色体的人可能具有女性出生的生殖器），包括生理性别和生理男性或女性在内的术语是不精确的并且应该避免。

顺性别者：意味着不是跨性别者，另一种描述方式是“非跨性别者”。

性别肯定（激素）治疗：见“性别重置”

性别焦虑：性别认同和所指定性别不完全一致时经历痛苦和不安（见表2）。2013年，美国精神病学协会发布了DSM-5，用“性别焦虑”取代了“性别认同障碍”，并改变了诊断标准。

性别表达：指的是性别的外在表现形式，通过一个人的名字，代词，服装，发型，行为，声音或身体特征来表达。通常，跨性别者寻求使他们的性别表达与他们的性别认同而不是所指定的性别相一致。

性别认同/所感受性别：这是指一个人的内在的、深刻感受到的性别。对于跨性别者来说，他们的性别认同与出生时所指定的性别不符。大多数人都有男人或女人（或男孩或女孩）的性别认同。对于某些人来说，他们的性别认同并不完全适合这两种选择之一。与性别表达（见下文）不同，性别认同对他人不可见。

性别认同障碍：这是在以前版本的DSM中用于性别焦虑/性别不一致的术语（参见“性别焦虑”）。ICD-10仍然将该术语用于儿童诊断，但即将到来的ICD-11已提出使用“童年性别不一致”。

性别不一致：性别认同和/或性别表达与通常与所指定性别所联系的不同同时使用的总称。性别不一致也是ICD-11中与性别认同相关的诊断的拟议名称。并非所有性别不一致的人都有性别焦虑或寻求治疗。

性别非常规：见“性别不一致”

性别重置：这是指那些希望通过激素和/或手术使自己的身体适应所感受性别的人的治疗程序。这也称为性别确认或性别肯定治疗。

性别重置手术（性别确认/性别肯定手术）：这些术语仅指性别确认/性别肯定治疗的外科部分。

性别角色：指社会（在特定文化和历史时期）指定为男性或女性和/或社会与男性或女性的社会角色相关或被认为典型的行为，态度和人格特质。

出生时指定性别：指出生时分配的性别，通常基于生殖器解剖结构。

性别：这指的是表征生理男性或女性的属性。最为人熟知的属性包括性别决定基因，性染色体，H-Y抗原，性腺，性激素，内外生殖器和第二性征。

性取向：这一术语描述个体对另一个体感受到的持久的身体和情感吸引力。性别认同和性取向并不相同。无论性别认同如何，跨性别者都可能成为被男性吸引（男性恋）、被女性吸引（女性恋）、双性恋、无性恋或酷儿。

跨性别者：对性别认同和/或性别表达不同于出生时指定性别的人的总称。并非所有跨性别者都寻求治疗。

跨性别男性：指出生时被指定为女性但认同并作为男性生活的个体。

跨性别女性：指出生时被指定为男性但认同并作为女性生活的个体。

性别过渡：这是指跨性别者改变其身体、社会和/或法律特征以与性别认同一致的过程。青春期前的孩子可以选择社会意义过渡。

变性人：这是一个较早的术语，起源于医学和心理学界，指的是已经或希望通过医学干预得到永久性性别过渡的个体。

性别认同发展的生物决定因素

个体作为男性或女性的自我意识在婴儿和童年时期逐渐变化。这种认知和情感学习过程随着与父母，同伴和环境的互动而演变。存在一个相当准确的时间表概述了这个过程中的步骤

(19)。然而，标准的心理学文献并没有涉及性别认同是否以及何时变得明确，以及哪些因素促成了与被养育的性别不相符的性别认同的发展。来自各生物医学学科——遗传学，内分泌学和神经解剖学——的研究结果支持这样的概念：性别认同和/或性别表达 (20) 可能反映生物，环境和文化因素的复杂相互作用 (21,22)。

内分泌方面，研究未发现跨性别和非跨性别者之间性类固醇循环水平的差异 (23)。然而，对性别发育障碍/差异 (DSD) 的个体的研究已经使我们了解到激素在性别认同结果中可能发挥的作用，即使大多数性别焦虑/性别不一致的人没有DSD。例如，虽然患有CYP21A2突变导致的造成男性化的先天性肾上腺增生的大多数46XX成年个体报告了女性性别认同，但该群体中性别焦虑/性别不一致的患病率远高于无DSD的一般人群。这支持了出生前/出生后接触雄激素在性发育中发挥作用的观念 (24-26)，尽管一些研究表明，产前雄激素更可能影响性别行为和性取向而不是性别认同本身 (27,28)。

研究人员对雄激素在其他DSD患者中性别认同发展的潜在作用进行了类似的观察。例如，对两组有雄激素合成缺陷并被作为女性抚养的46XY患者进行的回顾，分别报告患者中56%至63%和39%至64%发生作为跨性别男性 (FtM) 的性别角色变化 (29)。同样，在作为女性抚养的患有泄殖腔外翻和阴茎发育不全的46XY患者中，跨性别男性变化的发生率也明显高于一般人群 (30,31)。然而，高比例具有相同生理状况的个体并没有改变性别的事实表明文化因素也可能发挥作用。

关于性别认同的遗传因素，一些研究表明性别焦虑/性别不一致的遗传性 (32,33)。特别是Heylens等人的一项研究 (33) 证明23对同卵双胞胎对性别认同障碍 (基于DSM-IV标准) 的一致率达39.1%，但在21对同性异卵双胞胎或7对异性双胞胎中没有一致性。虽然许多调查人员都试图找出与性别焦虑/性别不一致相关的特定基因，这些研究结果不一旦没有强的统计学显著性 (34-38)。

对大脑结构的研究表明，具有性别焦虑/性别不一致的人的大脑表型在不同方面与对照组男性和女性不同，但在大脑结构中并没有发现完全的性别逆转 (39)。

总之，虽然在性别认同及其表现方面仍有许多尚不清楚，但有令人信服的研究支持这样一个概念，即生物因素和环境因素共同对人类发展的这一重要方面造成影响。

性别焦虑/性别不一致儿童的自然史

根据现有知识，我们无法预测任何特定儿童的性心理结局。前瞻性随访研究表明，儿童性别焦虑/性别不一致并不总是持续到青春期和成年期（所谓“desisters”）。结合迄今为止的所有研究，少数青春期前儿童的性别焦虑/性别不一致似乎在青春期持续存在（20,40）。但到青春期，相当多的此类人群认同为同性恋或双性恋。在随访研究中可能纳入了部分仅表现出一些性别非常规特征儿童，因为修订后进行诊断的DSM-IV文本标准相当宽泛。然而，如果在儿童时期性别焦虑/性别不一致表现严重，持续到青春期的可能性更大（41,42）。在DSM-5更新更严格的标准下（表2），未来研究中的持续率可能会有所不同。

表2 青少年和成年人中性别焦虑的DSM-5标准

A. 个体体验/表达的性别与出生性别之间显著地不一致，持续至少6个月，表现为下列至少2项：

1. 体验/表达的性别与第一和/或第二性征之间显著地不一致（或在青少年早期，则为预期的第二性征）
2. 因与体验/表达的性别显著地不一致，而产生去除自己第一和/或第二性征的强烈欲望（或在青少年早期，防止预期的第二性征发育的欲望）
3. 对拥有另一种性别的第一和/或第二性征的强烈欲望
4. 成为另一种性别的强烈欲望（或与生理性别不同的某种替代性别）
5. 希望被视为另一种性别的强烈欲望（或与生理性别不同的某种替代性别）
6. 深信自己拥有另一种性别的典型感觉和反应（或与生理性别不同的某种替代性别）

B. 该疾病与有临床意义的痛苦或社交、职业或其他重要功能方面的损害有关

标注如果是：

1. 伴某种性发育障碍（如先天性肾上腺源性疾病如先天性肾上腺增生或雄激素不敏感综合征）
2. 性别过渡后：个体已经完全过渡到所渴求性别的全时的生活中（有或没有法律上的性别改变认定），且经历过（或准备接受）至少一次变性的医学操作或治疗程序——即定期的变性激素治疗或符合所渴求性别的变性手术（例如，先天男性的阴茎切除术、阴道成形术；先天女性的乳房切除术或阴茎成形术）。

参考：American Psychiatric Association (14)；翻译参考中文《精神疾病诊断与统计手册》

1.0 对青少年和成年人的评估

性别肯定治疗是一项跨学科的工作。在评估，教育和诊断之后，治疗可包括精神保健，激素治疗和/或手术治疗。激素处方临床医生应与MHP一起检查潜在变化对人们生活的心理社会影响，包括心理健康，朋友，家庭，职业以其在社会中的作用。应鼓励跨性别者体验新的性别角色，并评估是否提高了他们的生活质量。虽然本指南的重点是性别肯定激素疗法，但与负责治疗各方面的专业人员合作可以最大限度地获得成功的结局。

诊断评估与心理照护

性别焦虑/性别不一致可能伴有心理或精神问题（43-51）。因此，治疗激素并参与诊断和心理社会评估的临床医生必须符合以下标准：（1）使用精神障碍诊断和统计手册（DSM）和/或疾病和相关健康问题的国际统计分类（ICD）用于诊断目的的能力；（2）诊断性别焦虑/性别不一致，并区分性别焦虑/性别不一致和具有相似特征的病症（如身体变形障碍）的能力；（3）诊断精神疾病的训练；（4）进行或转介适当治疗的能力；（5）在心理上评估会对性别肯定的激素疗法造成影响的因素的能力，包括患者个人的理解，心理健康和社会状况；（6）定期参加相关专业会议的实践。

由于许多具有性别焦虑/性别不一致的人的心理脆弱性，过渡之前、过渡期间、有时也包括过渡之后能够获得精神保健非常重要。对于儿童和青少年，具有儿童和青少年性别发育（以及儿童和青少年精神病理学）培训/经验的MHP应该进行诊断，因为评估儿童和青少年的性别焦虑/性别不一致往往非常复杂。

在评估期间，临床医生从寻求性别肯定治疗的个体获得信息。对于青少年，临床医生还从父母或监护人那里获得有关儿童的一般和性心理发展以及当前状况的各个方面的信息。根据这些信息，临床医师决定个体：是否符合性别焦虑/性别不一致（DSM-5）或易性症（DSM-5和/或ICD-10）的治疗标准（见表2和表3）；告知个体各种治疗（激素/手术和非激素）的可能性和局限性，并在需要医学治疗时提供正确的信息以防止不切实际的高期望；评估医疗干预是否可能导致不利的心理和社会后果。

如果严重的精神疾病/状况严重干扰诊断工作或使得满意的治疗不太可能，临床医生应协助青少年处理这些其他问题。关于术后后悔的文献表明，除手术质量较差外，严重的精神合并症和缺乏支持可能与阳性结果有关（52-56）。

对于青少年，诊断程序通常包括完整的心理诊断评估（57）和对青年决策能力的评估。评估家庭承受压力，提供支持和处理青少年复杂状况的能力的评定应该是诊断阶段的一部分（58）。

社会过渡

性别表达和角色的变化（涉及个体作为与性别认同相符的另一性别角色部分或全部时间生活）可检验该人的决心，在所肯定的性别中生活的能力以及社会、经济和心理支持的充分性，可协助个人和临床医生判断如何推进其进程（16）。在社会过渡期间，对社会过渡的感受（包括应对他人的反应）是咨询的重点。社会过渡的最佳时机可能因人而异。有时人们会等到他们开始进行性别肯定的激素治疗，以使社交过渡变得更容易，但是在接受医学监督的性别肯定的激素治疗之前开始社会过渡的个体越来越多。

标准

寻求性别肯定激素治疗和手术的青少年和成年人在进行治疗前应满足一定的标准（16）。成人性别肯定激素治疗的标准见表4，青少年性别肯定激素治疗的标准见表5。满足这些标准的成人的随访研究表明治疗的满意率很高（59）。但是，证据质量通常很低。对符合这些标准的青少年进行的一些后续研究也表明了良好的治疗效果（60-63）。

表3 易性症的ICD-10标准

易性症 (F64.0) 有三项标准:

1. 被接纳为相反性别成员和作为相反性别生活的愿望, 一般伴有通过手术或激素治疗使身体尽可能与偏好的性别一致的愿望
2. 转换性别身份持续出现至少2年
3. 不是其它精神障碍或遗传性/性发育障碍或染色体异常的症状

表4 成年人性别肯定治疗的标准

1. 持续的、证据充分的性别焦虑/性别不一致
2. 具备作出充分知情的决定和同意接受治疗的能力
3. 达到某一国家的法定成年年龄 (如果年龄较小, 则依循青少年标准)
4. 如果存在显著的心理健康问题, 必须得到相当良好的控制

来源: 世界跨性别健康专业协会 (16), 翻译参考WPATH SOC7中文版

表5 青少年性别肯定激素治疗标准

青少年可以接受GnRHa治疗, 如果

1. 有资质的MHP确认:
 - 青少年呈现出长期和强烈的性别非常规或性别焦虑的特征 (无论压抑或表现出来)
 - 进入青春期时, 性别焦虑恶化
 - 任何可能会干扰治疗之共存的心理、医疗、或社会问题 (例如, 可能会降低治疗依存性) 都已经处理完毕, 青少年的情况和功能都稳定到足以开始接受治疗
 - 充分具备作出对这一 (可逆) 治疗给出知情同意的精神能力
2. 该青少年:
 - 已被告知治疗的效果和副作用 (如果个体后续继续进行性激素治疗, 可能会导致生育能力丧失) 和保持生育能力的选项
 - 给出知情同意, 且 (特别是当青少年尚未达到行使医疗同意权的年龄时, 取决于适用的法律) 需家长或其它照顾者或监护人同意接受治疗, 并且在整个治疗过程中支持青少年
3. 一位儿科内分泌专家或其他有青春期评估经验的医生
 - 一致认同是GnRHa治疗的适应症
 - 确认该青少年青春期开始 (Tanner阶段 G2/B2)
 - 确认没有GnRHa治疗的医学禁忌症

青少年可以接受后续的性激素治疗, 如果:

1. 有资质的MHP确认:
 - 性别焦虑持续
 - 任何可能会干扰治疗之共存的心理、医疗、或社会问题 (例如, 可能会降低治疗的依存性) 都已经处理完毕, 青少年的情况和功能都稳定到足以开始接受治疗
 - 青少年充分具备对这一 (部分) 不可逆治疗估计后果, 权衡收益和风险, 给出知情同意的精神能力 (大部分青少年在16岁时已拥有)
2. 该青少年:
 - 已被告知这一 (不可逆) 治疗的效果和副作用 (包括可能会导致生育能力丧失和保持生育能力的选项)

- 给出知情同意，且（特别是当青少年尚未达到行使医疗同意权的年龄时，取决于适用的法律）需家长或其它照顾者或监护人同意接受治疗，并且在整个治疗过程中支持青少年
3. 一位儿科内分泌专家或其他有青春期诱发经验的医生
- 一致认同是性激素治疗的适应症
 - 确认没有性激素治疗的医学禁忌症

来源：世界跨性别健康专业协会（16），翻译参考WPATH SOC7中文版

对参与对性别焦虑/性别不一致个体的性别确认激素治疗的人员的建议

- 1.1. 我们建议，只有符合以下标准的受过训练的心理健康专业人员（MHP）才能诊断成人中的性别焦虑/性别不一致：（1）使用精神障碍诊断和统计手册（DSM）和/或疾病和相关健康问题的国际统计分类（ICD）用于诊断的能力；（2）诊断性别焦虑/性别不一致，并区分性别焦虑/性别不一致和具有相似特征的病症（如身体变形障碍）的能力；（3）诊断精神疾病的训练；（4）进行或转介适当治疗的能力；（5）在心理上评估会对性别肯定的激素疗法造成影响的因素的能力，包括患者个人的理解，心理健康和社会状况；（6）定期参加相关专业会议的实践。（未分级的良好实践陈述）
- 1.2. 我们建议，只有符合以下标准的MHP才能诊断儿童和青少年的性别焦虑/性别不一致：（1）儿童和青少年发育心理学和精神病理学培训；（2）使用DSM和/或ICD进行诊断的能力；（3）能够区分性别焦虑/性别不一致和具有相似特征的病症（如身体变形障碍）；（4）诊断精神疾病的训练；（5）进行或转介适当治疗的能力；（6）在心理上评估会对性别肯定的激素疗法造成影响的因素的能力，包括患者个人的理解和社会状况；（7）定期参加相关专业会议的实践；（8）对青春期阻滞和性别肯定激素治疗的标准知识。（未分级的良好实践陈述）

证据

有性别认同问题的个体可能有心理/精神问题（43-48,50,51,64,65）。因此，进行诊断的临床医生必须能够区分性别焦虑/性别不一致和具有相似特征的病症。具有相似特征的病症的例子是身体变形障碍，身体身份完整性障碍（个体感觉他们的解剖结构作为一个健全的人在某种程度上错误或不当的情况）（66），或某些形式的去势欲望（由于与性别身份无关的原因，个体专注或参与去势和/或阴茎切除术）（11）。临床医生还应该能够准确地诊断精神病症，并确保这些病症得到适当治疗，特别是当病情可能使治疗复杂化，影响性别肯定治疗的结果，或受激素使用影响时。

重要性与偏好

工作组非常重视避免并非具有性别焦虑/性别不一致以及可能不会从这一治疗带来的生理改变中获益的个体因激素治疗受到伤害，并且不支持此类人所相信的会从激素治疗中得到任何潜在收益。这反映了良好实践陈述的合理性。

- 1.3. 我们建议，有关性别焦虑/性别不一致的青春期前青少年社会过渡的决定是在MHP或其他有经验的专业人士的协助下做出的。（未分级的良好实践陈述）
- 1.4. 我们强烈反对，对于性别焦虑/性别不一致的青春期前儿童使用青春期阻滞和性别肯定激素治疗。（1|⊕⊕○○）

证据

大多数被诊断为性别焦虑/性别不一致的儿童并没有持续到青春期。研究中的百分比不同，可能取决于临床医生使用的DSM版本，患者的年龄，招募标准以及可能的文化因素。然而，大多数（约85%）儿童期受诊断的青春期前儿童在青春期并未保持性别焦虑/性别不一致（20）。如果孩子完全完成社会过渡，他们在进入青春期时可能很难恢复原来的性别角色（40）。社会过渡与当孩子进入青春期时，性别焦虑/性别不一致的持续性有关联。青春期前儿童存在性别焦虑/性别不一致可能是孩子终将成为青少年/成人跨性别者的最早迹象（20）。然而，社会过渡（在性别焦虑/性别不一致的基础上）已被发现能增加性别焦虑/性别不一致持续的可能性。然而，这一建议并不意味着不应该劝阻儿童表现出性别不一致行为，或者应该因为表现出这种行为而受到惩罚。在个别情况下，早期完整的社会过渡可能会带来更有利的结局，但目前没有标准来确定哪个性别焦虑/性别不一致的儿童适用于此。目前，临床经验表明，性别焦虑/性别不一致的持续性只能在青春期的最初迹象后可靠地评估。

重要性与偏好

工作组非常重视避免具有性别焦虑/性别不一致的青春期前儿童受到性别肯定激素的伤害。这反映了在低质量的证据下给出强烈建议的合理性。

- 1.5. 我们强烈建议，临床医生为所有寻求性别肯定医疗的人，就他们在青少年时期开始青春期抑制之前以及在青少年和成年人确认性别的激素治疗之前保留生育能力的选项，提供告知和咨询服务。(1|⊕⊕⊕○)

评论

考虑使用激素进行性别肯定的人一般需要有关这种治疗的充分信息，特别是激素治疗的生育影响，以做出明智和权衡后的决定（67,68）。由于年轻的青少年可能自觉没有资格做出有关生育能力的决定，并且可能无法完全理解激素干预的潜在影响，因此对治疗的同意和对治疗方案的教育应包含父母，推荐的MHP和该青少年的支持群体的其他成员。据我们所知，没有正式评估的决策辅助工具可以帮助开始性别肯定治疗的青少年或成人讨论和做出关于未来生育能力的决策。

用GnRH类似物治疗早期青春期青少年将暂时损害精子发生和卵母细胞成熟。鉴于越来越多的跨性别青年想要保持生育能力，推迟或暂时停止GnRH类似物以促进生殖细胞成熟是一种选择。这种选择通常不是被偏好的，因为成熟的精子生成与青春期的后期阶段和第二性征的显著发展有关。

对于具有性别焦虑/性别不一致且处于青春期早期的出生时被指定为男性的人，精子生成和生殖道的发育不足以进行精子冷冻保存。然而，使用GnRH类似物进行长时间的青春期抑制是可逆的，临床医生应告知这些个体，在长期促性腺激素抑制后可以开始精子生成。这可以通过停止GnRH类似物后自发性的促性腺激素恢复或促性腺激素治疗实现，并可能与如上所述的睾酮生成的生理表现有关。请注意，该群体中没有关于能获得充分的精子生成从而收集足够精子以供后期生育所需时间的数据。在治疗性早熟的男性中，在GnRH类似物停止后0.7至3年报告了首次射精（69）。在患有促性腺激素缺乏症的成年男性中，6至12个月的促性腺激素治疗后可在精液中发现精子。然而，当这些患者的伴侣受孕时的精子计数远低于“正常范围”（70,71）。

在女孩中，没有研究报告治疗停止后青春期抑制对卵巢功能的长期不良影响（72,73）。临床医生应该告知青少年没有关于GnRH类似物停止后自发排卵的时间或长期促性腺激素抑制后对排卵诱导的响应的数据。

在具有性别焦虑/性别不一致的男性中，当在青春后期或成年期开始医学治疗时，精子发生足以用于冷冻和精子的储存。目前正在研究体外精子发生。长期雌激素治疗后精子发生的恢复尚无研究。

在性别焦虑/性别不一致的女性中，长期外源性睾酮治疗对卵巢功能的影响尚不确定。有报道称，在雄激素治疗之前和之后，跨性别男性的多囊卵巢发病率增加（74-77），尽管这些报告未得到其他人的证实（78）。据报道，怀孕发生在已经进行过长期雄激素治疗且已停止使用睾酮但尚未进行生殖器手术的跨性别男性中（79,80）。生殖内分泌妇科医生可以在性别肯定激素治疗或手术前就可能的生育选择对患者给出建议（81）。用于冷冻保存卵母细胞，胚胎和卵巢组织的技术持续改进，并且未成熟组织的卵母细胞成熟正在得到研究。

2.0 对青少年的治疗

在过去十年中，临床医生逐渐认识到性别焦虑/性别不一致的青少年的痛苦。在某些形式的性别焦虑/性别不一致中，心理干预可能是有用和充分的。然而，对于许多性别焦虑/性别不一致的青少年来说，青春期的身体变化是难以忍受的。由于早期医疗干预可能会预防心理伤害，许多诊所决定开始使用青春期抑制药物（GnRH类似物）治疗有性别焦虑/性别不一致的青少年。与在青春期的初期阶段之后很久才开始进行性别肯定治疗相比，青春期早期青春期抑制会带来更好的心理和身体结局。

在女孩中，青春期的第一个生理迹象是乳房萌芽，随后乳房和脂肪组织增加。乳房发育也与青春期生长突增以及~2年后的月经初潮有关。在男孩中，第一个身体变化是睾丸生长。 ≥ 4 mL的睾丸体积被认为与身体青春期的开始一致。在青春期开始时，雌二醇和睾酮水平仍然很低，最好在早晨使用超敏感度评估方法测定。从睾丸体积达到10 mL开始，日间睾酮水平增加，从而导致身体男性化（83）。注意，阴毛和/或腋毛/气味可能无法反映性腺功能初现；相反，它可能只反映肾上腺功能初现。

- 2.1. 我们建议，符合性别焦虑/性别不一致诊断标准，满足治疗标准并要求治疗的青少年应该首先接受治疗以抑制青春期发育。(2|⊕⊕○○)
- 2.2. 我们建议，临床医生在女孩和男孩首次表现出青春期的身体变化后开始青春期激素抑制。(2|⊕⊕○○)

证据

青春期抑制可以在很长一段时期内延长诊断期，使得接受者有更多时间探索自己的选择并生活在所感受的性别中，然后决定是否进行性别肯定的性激素治疗和/或手术（其中一些是不可逆的）（84,85）。青春期抑制是完全可逆的，在治疗停止后，如果合适，可以使出生性别的青春期完全发育。完全内源性青春期的经历是性别焦虑/性别不一致的个体的不良状况，并且可能严重干扰健康的心理功能和健康。用GnRH类似物治疗进入青春期的性别焦虑/性别不一致的青少年已被证明可以改善多个领域的心理功能（86）。

在青春期早期开始阻断青春期激素的另一个原因是，与青春期完成后开始相比，身体改变结局更佳（60,62）。在作为另一个性别生活时看起来像男人或女人，会产生难以应对的障碍和伴随终生的巨大劣势。因此，我们建议在青春期早期开始抑制，以防止不期望的性别特征的不可逆发展。然而，性别焦虑/性别不一致的青少年应该经历其内源性自发性青春期的初次变化，因为他们对这些初次身体变化的情绪反应在确定性别焦虑/性别不一致的持续性方面具有诊断价值（85）。因此，Tanner阶段2是开始青春期抑制的最佳时间。然而，早期的青春期抑制治疗将限制阴茎和阴囊的生长，这将对未来的手术治疗产生潜在影响（87）。

临床医生还可以在晚期青春期阶段使用青春期抑制剂来抑制跨性别男性的月经，并防止跨性别女性的面部毛发生长。然而，与青春期早期青少年中的效果不同，身体性别特征（如跨性别男孩的进一步乳房发育，及跨性别女孩的声音变低和颞骨和眉骨生长）是不可逆的。

重要性及偏好

所述建议高度重视避免不满意的身体变化——第二性征出现并且变得不可逆，更加重视心理健康，而更不重视避免早期青春期抑制的潜在危害。

评论

表6列出了乳房和男性生殖器发育的Tanner阶段。仔细记录青春期发育的标志将确保在青春期开始后开始青春期抑制时的精确的时机选择。临床医生可以使用青春期LH和性类固醇水平来确认青春期在青春期抑制开始前已经充分开始（88）。Tanner阶段的性类固醇参考范围可根据所用的测定而变化。超敏感性类固醇和促性腺激素检测将帮助临床医生记录早期青春期变化。对于性别焦虑/性别不一致的青少年，女性青春期的不可逆和不期望性别特征包括乳房，女性体态，以及在某些情况下，相对矮小的身材；对于男性青春期，则包括明显的喉结，较低的声音，男性骨骼轮廓（如较大的颧骨，脚和双手），高大的身材，以及面部和四肢的男性毛发模式。

表6 乳房和男性外生殖器发育的Tanner分期

乳房发育的Tanner分期：

1. 青春期前
2. 乳房和乳晕呈单个小丘状隆起，伴乳晕增大
3. 乳房和乳晕进一步增大，但二者仍在同一个丘状水平面上
4. 乳头和乳晕形成第二个小丘
5. 成熟期；乳头凸出，乳晕回到一般乳房轮廓线条上

阴茎和睾丸：

1. 青春期前，睾丸体积<4mL
2. 阴茎的小幅度增长；阴囊增大，呈粉色，纹理改变，睾丸体积4-6mL
3. 阴茎增长，睾丸增大（8-12mL）
4. 阴茎和性腺增大，包括宽度增长；睾丸增大（12-15mL），阴囊呈黑色
5. 阴茎达到成人大小；睾丸体积>15mL

2.3. 我们强烈建议在需要时使用GnRH类似物抑制青春期激素。(1|⊕⊕○○)

证据

临床医生可以通过使用GnRH类似物抑制促性腺激素有效地抑制青春期发育和性腺功能。GnRH类似物是长效激动剂，在第一次注射和（在较低程度上）第二次注射后约10天的促性腺激素最初增加后，通过导致GnRH受体脱敏来抑制促性腺激素（89）。拮抗剂立即抑制垂体促性腺激素的分泌（90,91）。长效GnRH类似物是目前优选的治疗选择。当有关青少年安全性和有效性的证据可用时，临床医生可考虑长效GnRH拮抗剂。

在GnRH类似物治疗期间，第二性征的轻微发展可能会消退，并且在青春期发育的后期阶段，它将停止。在女孩中，乳房组织会变得萎缩，月经会停止。在男孩中，身体男性化将停止，睾丸体积可能会减少（92）。

使用GnRH类似物的一个优点是干预的可逆性。如果在广泛探索他/她的过渡愿望之后，个体不再希望过渡，他们可以停止青春期抑制。在患有性早熟的受试者中，在患者停止使用GnRH类似物后，自发性青春期发育已经显示出恢复（93）。

荷兰的一项前瞻性随访研究支持建议2.1至2.3。该报告在三个时间点评估了55名跨性别青少年/年轻成年人（22名跨性别女性和33名跨性别男性）的心理健康结局：（1）GnRH激动剂开始前（治疗开始时平均年龄14.8岁），（2）在开始性别肯定激素治疗时（治疗开始时平均年龄为16.7岁），（3）性别重置手术后1年（平均年龄20.7岁）（63）。尽管抑郁减轻并且一般心理健康功能有所改善，但如先前报道的那样，性别焦虑/性别不一致通过青春期抑制持续存在（86）。然而，在性激素治疗和性别重新分配手术后，性别焦虑/性别不一致得到解决，心理

功能稳步提高 (63)。此外, 幸福感与一般人群中年龄匹配的年轻人报告的相似或更好, 并且没有一个研究参与者后悔进行治疗。该研究是根据现有的跨性别青少年临床实践指南处理的个体的第一项长期随访, 并强调了荷兰开创的多学科方法的收益; 然而仍需要进一步研究。

副作用

性别焦虑/性别焦虑青少年青春期抑制的主要风险可能包括对骨矿化的不利影响 (理论上可以通过性激素治疗逆转), 影响生育能力 (如果患者随后接受性激素治疗), 以及对脑发育的未知影响。关于性别焦虑/性别不一致的青少年, GnRH类似物对骨矿物质密度 (BMD) 的影响的数据很少。性别焦虑/性别相关受试者的初始数据显示, 在GnRH类似物治疗的2年期间绝对面积BMD没有变化, 但z值降低 (85)。最近的一项研究还表明在GnRH类似物治疗期间骨质矿物质增加不佳。该研究报告, 在平均年龄为15.0岁 (标准差2.0年) 的19名跨性别男性中, 进行了平均1.5年 (0.3-5.2年) 的GnRH类似物治疗后; 以及在平均年龄为14.9岁 (± 1.5 岁), 进行了平均1.3年 (0.5-3.8年) 治疗的15名跨性别男性中, 面积BMD z值和骨矿物质表观密度z值 (考虑到骨骼的大小) 有所下降, 尽管并非所有变化统计学显著 (94)。部分人在22岁时结果赶上了同龄正常值, 包括16.6岁 (± 1.4 年) 开始进行激素治疗并持续平均5.8年 (3.0-8.0年) 的跨性别女性和从16.4岁 (± 2.3 年) 开始并平均持续5.4年 (2.8-7.8年) 的跨性别男性。关于更长时间使用GnRH类似物的影响知之甚少。研究人员报告了一名从13.7岁至18.6岁之间进行GnRH类似物治疗, 随后开始性激素治疗的个体, 在35岁时BMD z值正常。

更多数据可从青春期延迟或因其他适应症接受GnRH类似物治疗的个体获得。一些研究报道, 青春期先天性延迟的男性在成年期的骨密度降低 (95)。然而, 其他研究报道这些男性BMD正常 (96,97)。用GnRH类似物治疗成人导致BMD降低 (98)。在患有中枢性性早熟的儿童中, 有研究 (99) 发现用GnRH类似物治疗导致治疗期间的BMD降低, 但其它研究给出否定结果 (100)。研究表明, 停止治疗后BMD结果正常 (69,72,73,101,102)。在生长激素治疗的青少年中, 对于孕龄较小且青春期正常的患者, 2年GnRH类似物治疗对BMD无不良影响 (103)。钙补充剂可能有益于优化GnRH类似物治疗个体的骨骼健康 (104)。在这种情况下, 没有关于维生素D补充剂的研究, 但临床医生应该为维生素D缺乏的青少年提供补充剂。体育锻炼, 尤其是在生长期间, 对健康个体的骨量很重要 (103), 因此可能对GnRH类似物治疗的受试者的骨骼健康有益。

GnRH类似物在性别焦虑/性别不一致的青少年中没有引起体重指数 (BMI) z值的变化 (94), 但导致脂肪量增加和瘦体重百分比降低 (92)。治疗性早熟的女孩的研究也报告了治疗期间体重指数z值的稳定 (72), 治疗后体重指数和身体成分与对照组相当 (73)。

据报道, 动脉高血压对少数接受GnRH类似物治疗性早熟/青春期提前的女孩有不良影响 (105,106)。建议在治疗前和治疗期间进行血压监测。

由于青春期抑制, 个体也可能经历潮热, 疲劳和情绪改变。在这种情况下, 对这些副作用的治疗没有达成共识。

建议任何青春期阻滞剂的使用 (以及随后使用的性激素, 如下所述) 都涵盖对生育能力影响的讨论 (见建议1.3)。跨性别青少年可能想要保持生育能力, 如果青春期在早期受到抑制并且个体通过使用性激素完成表型转变, 则生育能力可能会受到影响。

关于GnRH类似物对大脑发育的影响的数据有限。一项横断面研究表明执行功能没有损害 (107), 但动物数据表明GnRH类似物可能对认知功能有影响 (108)。

重要性与偏好

我们对GnRH类似物的推荐基于我们重视获得的青春期激素抑制的优越功效, 安全性和可逆性 (与替代品相比), 而相对不重视对医疗成本的控制。在可用的替代品中, 长效和口服孕激素

制剂是有效的。这种治疗的经验可追溯到GnRH类似物出现之前用于治疗性早熟，于20世纪60年代和70年代早期（109-112）论文中。这些化合物通常是安全的，但已报道了一些副作用（113-115）。最近只有两项涉及跨性别青年的研究（116,117）。其中一项研究描述了使用口服炔雌烯醇单一疗法，然后进一步加入睾酮治疗，用于在治疗开始时处于Tanner B4期或更晚的跨性别男孩。（117）。他们发现炔雌烯醇安全，但促性腺激素未被完全抑制。该研究报告了大约一半的患者出现子宫出血，主要发生在前6个月。痤疮，头痛，潮热和疲劳是其他常见的副作用。在美国研究的另一种孕激素是甲羟孕酮。这种药物在降低内源性激素方面不如GnRH类似物有效，并且可能与其他副作用有关（116）。孕激素制剂对于无法获得GnRH类似物或有针恐惧症的人来说可能是可接受的治疗方法。如果GnRH类似物治疗无法取得（由于保险拒绝赔付，费用过高或其他原因），青春期后跨性别女性青少年可以用直接抑制雄激素合成或起效的抗雄激素治疗（见成人部分）。

评论

促性腺激素和性类固醇水平的测量能给出关于性腺轴抑制的准确信息，尽管没有足够的证据支持用GnRH类似物治疗的儿童的任何特定短期监测方案（88）。如果性腺轴未被完全抑制——如被月经，勃起或持续性毛发生长所证明——可缩短GnRH类似物治疗的间隔或增加剂量。在治疗期间，应监测青少年延迟青春期的负面影响，包括停止生长突增和骨矿物质增加受损。表7说明了建议的临床方案。

人体测量和左手X射线监测骨龄可提供用于评估生长的信息。为了评估BMD，临床医生可以进行双能X射线吸收测量扫描。

- 2.4. 在要求性激素治疗的青少年中（鉴于这是一种部分不可逆转的治疗），我们强烈建议，在跨学科医疗和MHP团队确认性别焦虑/性别不一致持续存在和能够给予知情同意的充分的心智能力后，使用逐渐增加的剂量计划开始治疗。大多数青少年在16岁时已拥有这种心智能力。(1|⊕⊕○○)
- 2.5. 我们认识到，在一些患有性别焦虑/性别不一致的青少年中，可能有令人信服的理由在16岁之前开始进行性激素治疗，尽管在13.5至14岁之前进行的性别肯定激素治疗的发表研究很少。与年龄≥16岁的青少年一样，我们强烈建议，由医学和MHP等专业跨学科团队负责管理这种治疗。(1|⊕○○○)
- 2.6. 我们建议，在性激素治疗期间每3至6个月监测一次临床青春期发育情况，每6至12个月监测一次实验室参数。(2|⊕⊕○○)

表7 青春期抑制期间基线和随访方案

每隔3-6个月

人体测量学：身高，体重，坐高，血压，Tanner阶段

每隔6-12个月

实验室：LH，FSH，E2/T，25OH 维生素D.

每1-2年

使用DXA的骨密度

左手X线骨龄（如果有临床指示）

来源： Hembree *et al.* (118)

证据

青少年形成决策能力的进度各不相同。理想情况下，监督医疗专业人员应针对个体状况评估其

能力，但目前尚无目标工具可用于进行此类评估。

许多青少年在15至16岁时已达到合理的能力水平（119），而在许多国家，16岁的学生在医疗决策方面具有法律资格（120）。然而，其他人认为，虽然一些能力通常在16岁之前达到，但其他能力（如良好的风险评估能力）直到远超过18岁后才成熟（121）。他们建议医疗保健程序应该按照相对风险矩阵进行划分，以便年轻的青少年可以被允许决定低风险程序，例如大多数诊断检查和常规治疗，而不是高风险程序，例如大多数外科手术（121）。

目前来自跨性别青少年的可用数据支持从16岁开始使用性激素治疗（63,122）。然而，一些患者可能因等待到16岁承受潜在的风险。这些包括如果在开始性激素之前青春期被抑制6至7年（例如，如果在9-10岁时达到Tanner 2阶段），对骨骼健康的潜在风险。此外，如果第二性征的启动必须等到该人年满16岁，存在不适当的身高和对精神健康的潜在危害（情绪和社会隔离）的担心。然而，目前仅存在支持跨性别青少年早期使用性别肯定激素的最低限度数据（63）。显然，需要进行长期研究以确定性别焦虑/性别不一致的青少年性激素治疗的最佳年龄。

在GnRH类似物治疗期间跟踪青少年的MHP在评估青少年是否有资格开始性激素治疗并且有能力同意这种治疗方面起着重要作用（表5）。家庭/环境的支持至关重要。在性激素开始之前，临床医生应该讨论对生育能力的影响（见建议1.5）。在整个青春期诱导期间，MHP和儿科内分泌专家（或其他能够评估和诱导青春期发育的临床医生）应监测青少年。除了监测治疗外，注意一般的青少年健康问题也很重要，包括健康的生活方式选择，例如不吸烟，避孕和适当的疫苗接种（如HPV）。

在青春期诱导过程中，临床医生可以使用与性腺机能减退个体类似的剂量方案，并需要仔细监测所期望和不期望的效果（表8）。在跨性别女性青少年中，透皮17β雌二醇可能是口服17β雌二醇的替代品。它越来越多地用于性腺功能减退女性的青春期诱导。然而，缺乏低剂量雌激素贴片可能是一个问题。结果，个体可能需要自行切割贴片以达到适当的剂量所需的尺寸（123）。

在跨性别男性青少年中，临床医生可以肌肉注射或皮下注射睾酮（124,125）。当青春期随着性类固醇剂量逐渐增加的时间开始时，初始水平将不足以抑制内源性类固醇分泌。在跨性别女性青少年中，促性腺激素的分泌和内源性睾酮的产生可能会恢复并干扰雌激素治疗的有效性（126,127）。因此，建议继续进行GnRH类似物治疗直至性腺切除术。鉴于性别焦虑/性别不一致的青少年可能选择不进行性腺切除术，因此需要进行长期研究以检查长期GnRH类似物治疗的潜在风险。或者，在跨性别男性青少年中，一旦达到成人睾酮剂量并且个体男性化程度较好，就可以停止GnRH类似物治疗。如果发生子宫出血，可以加入孕激素。然而，与单独使用睾酮相比，GnRH类似物（用于卵巢抑制）和睾酮的组合使用可以使用较低剂量的睾酮实现表型转变。如果希望或需要在跨性别女性青少年中停止GnRH类似物治疗，可以使用直接抑制雄激素合成或作用的抗雄激素治疗（参见第3.0节“跨性别成人的激素疗法”）。

表8 青春期诱导方案

用口服17β-雌二醇诱导女性青春期，每6个月增加一次剂量：

5 μg/kg/d

10 μg/kg/d

15 μg/kg/d

20 μg/kg/d

成人剂量 = 2-6 mg/d

在青春期后的跨性别女性青少年中，17β-雌二醇的剂量可以更快地增加：

1 mg/d，持续6个月

2 mg/d

用透皮17 β -雌二醇诱导女性青春期，每6个月增加剂量（每3.5天放置一个新贴剂）：

6.25-12.5 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ （将25 μg 贴剂切成四分之一，然后二分之一）

25 $\mu\text{g}/24\text{ h}$

37.5 $\mu\text{g}/24\text{ h}$

成人剂量 = 50-200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$

对于成人剂量的替代方案，见表11

调整维持剂量以模拟生理雌二醇水平（见表15）

用睾酮酯诱导男性青春期，每6个月增加剂量（皮下或肌肉注射）：

25 $\text{mg}/\text{m}^2/2\text{周}$ （或者每周一次，用本剂量的一半，或每4周加倍一次）

50 $\text{mg}/\text{m}^2/2\text{周}$

75 $\text{mg}/\text{m}^2/2\text{周}$

100 $\text{mg}/\text{m}^2/2\text{周}$

成人剂量 = 100-200 $\text{mg}/2\text{周}$

在青春期后的跨性别男性青少年中，睾酮酯的剂量可以更快地增加：

75 $\text{mg}/2\text{周}$ ，持续6个月

125 $\text{mg}/2\text{周}$

对于成人剂量的替代方案，见表11

调整维持剂量以模拟生理睾酮水平（见表14）

来源：Hembree *et al.* (118)

表9 青春期诱导期间基线和随访方案

每隔3-6个月

- 人体测量学：身高，体重，坐高，血压，Tanner阶段

每隔6-12个月

- 跨性别男性：血红蛋白/血细胞比容，脂质，睾酮，25OH 维生素D
- 跨性别女性：泌乳素，雌二醇，25OH 维生素D

每1-2年

- 使用DXA的骨密度
- 左手X线骨龄（如果有临床指示）

BMD应监测到成年期（直到25-30岁或直到达到峰值骨量）。

关于青春期诱导完成后的监测建议，见表14和15。

来源：Hembree *et al.* (118)

重要性与偏好

建议只有当个人有足够的心理能力（大约16岁）能为这种部分不可逆转的治疗提供知情同意时，才开始进行青春期诱导，建议重视青少年应具有充分理解和监督性激素治疗的部分不可逆的结果并给予知情同意的能力；青春期延迟可能产生的负面影响较不受重视。我们目前可能缺乏方法来恰当权衡等待到16岁左右时才开始性激素治疗的可能收益，和对BMD以及由于青春期与同龄人如此不同步所带来的社会疏离感的可能风险/危害。

评论

在开始性激素治疗之前，应该讨论对生育能力的影响和保留生育能力的选择。成人身高可能是跨性别青少年关注的问题。在跨性别女性青少年中，临床医生可考虑在青春期诱导期间更高剂

量的雌激素或更快速的剂量递增速度。在青春期诱导期间，在具有开放性骨骺的跨性别男性青少年中，尚未确立增加成年身高的治疗。在完成或接近完成青春期后，跨性别青少年因此接受临床服务的状况并不罕见。在这种情况下，可以更快地进行性激素诱导的青春期（见表8）。另外，成年剂量的睾酮在跨性别男性青少年中可能足以抑制性腺轴而无需使用单独药物。在适当的时候，多学科团队应为青少年过渡到成人护理做好充分准备。

3.0 跨性别成年人的激素治疗

激素治疗的两个主要目标是：（1）减少内源性激素水平，从而减少个体指定性别的第二性征；（2）通过使用性腺功能减退症患者激素替代治疗的原则，将个体的内源性性激素水平替换到与个体性别认同一致。这两个目标的达成时间和开始使用所选性别的性激素治疗的年龄是由追求过渡的人和医疗保健提供者共同决定的。治疗团队应包括一位了解跨性别激素治疗的医疗服务提供者，一名熟悉性别焦虑/性别不一致以及过渡期的心理健康问题的MHP，以及能够为跨性别者提供适当护理的初级保健提供者。性激素过渡导致的身体变化通常伴随着心理健康的改善（129,130）。

- 3.1. 我们强烈建议，临床医生在开始治疗前确认性别焦虑/性别不一致的诊断标准和性别过渡的内分泌阶段标准。(1|⊕⊕⊕○)
- 3.2. 我们强烈建议，临床医生在开始治疗前评估和治疗可能因激素缺乏和使用所肯定的性别的激素治疗而恶化的疾病。(1|⊕⊕⊕○)
- 3.3. 我们建议，临床医生在治疗期间测量激素水平，以确保内源性类固醇被抑制，并且管理性类固醇维持在所肯定的性别的正常生理范围内。(1|⊕⊕⊕○)

证据

主治医生有责任确认患者符合治疗标准。主治医生应熟悉表1-5中列出的术语和标准，并与治疗团队的其他成员合作，从患者处获取详尽的病史。主治医生必须确保过渡的愿望是合适的；治疗的后果，风险和收益已得到充分了解；且过渡的愿望仍然存在。他们还需要讨论保存生育能力的方案（见建议1.3）（67,68）。

跨性别男性

临床研究证明了几种不同雄激素制剂在跨性别男性中诱导男性化的功效（附录A）

（113,114,131-134）。改变第二性征的方案遵循激素替代治疗男性性腺机能减退的一般原则（135）。临床医生可以使用注射制剂或透皮制剂来获得正常男性范围内的睾酮值（这取决于特定的检验方式，但通常为320至1000ng/dL）（表11）（136）。持续的超生理性睾酮水平会增加不良反应的风险（参见第4.0节“预防不良结局和长期护理”），应避免使用。

与性腺功能减退男性的雄激素治疗相似，跨性别男性的睾酮治疗导致肌肉质量增加，脂肪量减少，面部毛发和痤疮增加，遗传倾向的男性型秃发和性欲增加（137）。

在跨性别男性中，睾丸激素会导致阴蒂增大，暂时或永久性降低生育能力，声音降低，月经停止（通常），体毛显著增加，尤其是脸部，胸部和腹部。单独使用睾酮治疗可在几个月内导致月经停止，虽然可能需要较高的剂量。如果继续出现子宫出血，临床医生可考虑增加孕激素或行子宫内膜切除术（138）。临床医生还可以在睾酮治疗之前施用GnRH类似物或长效甲羟孕酮以停止月经。

跨性别女性

跨性别女性的激素方案比跨性别男性方案更复杂（附录B）。仅使用生理剂量的雌激素治疗不足以将睾酮水平抑制到女性的正常范围内（139）。大多数已发表的临床研究报告需要辅助治疗以达到女性范围内的睾酮水平（21,113,114,132-134,139,140）。

可以使用多种辅助药物，例如具有抗雄激素活性的孕激素和GnRH激动剂（141）。螺内酯通过

与雄激素受体相互作用直接阻断雄激素起效 (114,133,142)。它也可能具有雌激素活性 (143)。醋酸环丙孕酮是一种具有抗雄激素特性的孕激素化合物 (113,132,144)，在欧洲广泛使用。5 α -还原酶抑制剂不会降低睾酮水平并产生其它副作用 (145)。Dittrich *et al.* (141) 报道，每月使用GnRH激动剂醋酸戈舍瑞林和雌激素的联用方案，能有效降低睾酮水平，同时在60名跨性别女性中有较低的不良反应发生率。在一项比较回顾性研究中，亮丙瑞林和透皮雌激素与环丙孕酮和透皮雌激素一样有效 (146)。患者可以通过口服结合雌激素，口服17 β -雌二醇或透皮17 β -雌二醇摄入雌激素。在雌激素选择中，与雌激素相关的血栓栓塞事件的风险增加似乎最常见于炔雌醇 (134,140,141)，这就是为什么我们特别建议它不用于任何跨性别治疗计划。尽管一些观点认为口服给药途径由于“首过效应”比透皮和注射途径更容易导致血栓形成，并且血栓栓塞事件的风险是剂量依赖性的，但是其他雌激素选项的数据差别较少。使用可注射的雌激素和舌下雌激素可以通过避免首过效应受益，但是它们可以更快导致峰值，总体具有更大的周期性，因此更难以监测 (147,148)。但是，没有数据证明增加周期性是有害的。临床医生可以使用血清雌二醇水平来监测口服，透皮和肌肉注射雌二醇。血液检查不能监测结合雌激素或合成雌激素的使用。临床医生应测量血清雌二醇和血清睾酮，并将其维持在绝经前雌性的水平（分别为100至200 pg / mL和 <50 ng / dL）。透皮制剂和可注射的雌二醇环戊丙酸酯或戊酸酯制剂可能对可能具有更高血栓栓塞性疾病风险的老年跨性别女性有益 (149)。

表10 性激素治疗有关的医疗风险

跨性别女性：雌激素

非常高风险的不良结局：

- 血栓栓塞性疾病

中度风险的不良结局：

- 垂体泌乳素大腺瘤
- 乳腺癌
- 冠状动脉疾病
- 脑血管疾病
- 胆石症
- 高甘油三酯血症

跨性别男性：睾酮

非常高风险的不良结局：

- 红细胞增多症（血细胞比容 50%）

中度风险的不良结局：

- 严重肝功能不全（转氨酶 正常上限三倍）
- 冠状动脉疾病
- 脑血管疾病
- 高血压
- 乳腺癌或子宫癌

表11 跨性别者的激素方案

跨性别女性^a

雌激素

口服

雌二醇：2.0-6.0 mg/d
透皮
雌二醇透皮贴片（每3-5日更换）：0.025-0.2 mg/d
注射
戊酸雌二醇或环戊丙酸雌二醇：5-30mg 肌注 每2周 / 2-10mg 肌注 每周
抗雄激素
螺内酯：100-300 mg/d
醋酸环丙孕酮^b：25-50 mg/d
GnRH激动剂：3.75mg 皮下注射 每月 / 11.25mg 皮下注射 每3月
跨性别男性
睾酮
注射
庚酸睾酮或环戊丙酸睾酮：100-200mg 肌注 每2周 / 皮下注射 50%剂量 每周
十一酸睾酮：1000mg 每12周
透皮
睾酮凝胶 1.6%^d：50-100 mg/d
睾酮透皮贴片：2.5-7.5 mg/d

-
- 使用或不使用抗雄激素或GnRH激动剂时使用雌激素
 - 在美国不可用
 - 初次注射后在6周后再次注射，然后以12周为间隔
 - 注意避免凝胶与其他人的皮肤接触

重要性

我们建议将性别肯定激素的水平维持在正常成人范围内，这对避免药理剂量（pharmacologic dose）下的长期并发症具有重要意义。接受内分泌治疗并且与激素有相对禁忌症的患者应该与医生进行深入讨论，以平衡治疗的风险和收益。

评论

临床医生应在开始治疗前告知所有内分泌治疗个体所有性别肯定激素的风险和收益。临床医生应强烈鼓励跨性别女性戒烟，以避免静脉血栓栓塞和心血管并发症风险增加。我们强烈反对在无监督情况下使用激素疗法（150）。

并非所有具有性别焦虑/性别不一致的个体都按照所述进行治疗（例如，MtE和寻求部分过渡的个体）。可以在公认的安全指南的范围内使用包括心理健康在内的多学科方法来调整对个体的当前方案。这些群体尚无循证的治疗方案（151）。我们需要进行前瞻性研究，以更好地了解这些人的治疗方案。

3.4. 我们建议，内分泌专家为正在接受治疗的跨性别个体提供有关性激素治疗引起的身体变化的开始和时间进程的教育。(2|⊕⊕○○)

证据

跨性别男性

预期在睾酮治疗的前1至6个月期间发生的身体变化包括月经停止，性欲增加，面部和体毛增

加，皮肤油腻增加，肌肉增加和脂肪量重新分布。在睾酮治疗的第一年内发生的变化包括声音加深（152,153），阴蒂增大和男性型脱发（在某些情况下）（114,144,154,155）（表12）。

跨性别女性

在雌激素和抗雄激素治疗的前3至12个月内，跨性别女性可能发生的身体变化包括性欲降低，自发性勃起减少，面部和体毛减少（通常是轻微的），皮肤油性下降，乳房组织增长和脂肪重新分布（114,139,149,154,155,161）（表13）。乳房发育通常在激素开始后2年达到最大（114,139,149,155）。长期而言，前列腺和睾丸会发生萎缩。

尽管跨性别女性乳房发育的时间过程已得到研究（150），关于性激素诱导的其他变化的精确信息仍然缺乏（141）。正如青春期发育期间所证明的那样，个体之间存在很大的差异。我们都知道跨性别女性十分关注乳房发育。但如果我们针对这一目的使用雌激素，结局往往不是跨性别女性所期望的。

此外，有轶事证据表明跨性别女性可以通过使用孕激素来增进乳房发育，情绪或性欲。然而，关于孕激素在雌激素治疗中的作用尚无良好设计的研究，所以这仍是一个未解决的问题。

我们关于不同的跨性别激素疗法对跨性别女性乳房发育的自然史和影响的知识非常稀少，且所基于的证据质量较低。目前的证据并未表明孕激素促进了跨性别女性的乳房发育，但也不能表明没有这种效应。这使我们目前无法得出任何可靠的结论，并说明需要进一步研究以澄清该重要临床问题（162）。

重要性与偏好

跨性别者对激素治疗带来的身体变化有很高的期望，同时清楚可以通过手术程序（包括乳房，面部和体态）来增加身体变化。对性激素诱导能带来的变化的程度和时间的明确预期可以防止不必要过程的潜在危害和费用。

表12 跨性别男性中的男性化效果

效果	开始时间	最大化时间
皮肤油性增加/痤疮	1-6月	1-2年
面部/身体毛发生长	6-12月	4-5年
头发减少	6-12月	a
肌肉质量/力量增加	6-12月	2-5年
脂肪重分布	1-6月	2-5年
停经	1-6月	b
阴蒂增大	1-6月	1-2年
阴道萎缩	1-6月	1-2年
声音变低	6-12月	1-2年

估测反映当前临床观察：Toorians *et al.* (149), Assche man *et al.* (156), Gooren *et al.* (157), Wierckx *et al.* (158).

a. 预防和治疗参考生理男性

b. 月经过多状况需要妇科医生的诊断和治疗

表13 跨性别女性中的女性化效果

效果	开始时间	最大化时间
脂肪重分布	3-6月	2-3年
肌肉质量/力量减少	3-6月	1-2年

皮肤变软/油性减少	3-6月	未知
性欲减退	1-3月	3-6月
自发勃起减少	1-3月	3-6月
男性性功能障碍	不一	不一
乳房发育	3-6月	2-3年
睾丸体积减少	3-6月	2-3年
精子生成减少	未知	>3年
肢端毛发生长减少	6-12月	>3年 ^a
头发	不一	b
声音改变	无	c

估测反映当前临床观察： Toorians *et al.* (149), Asscheman *et al.* (156), Gooren *et al.* (157).

- a. 男性毛发的完全移除需要电解脱毛，激光脱毛或同时使用
- b. 家族性脱发可能发生，如果停用雌激素
- c. 由语言病理学专家进行嗓音训练最为有效

4.0 预防不良结局与长期护理

对于跨性别男性和女性的激素疗法会带来与非跨性别者中性激素替代疗法相同的许多相关风险。在因疏忽或故意使用超生理剂量的性激素，以及使用不足的性激素剂量维持正常的生理机能时，风险会产生并恶化（131,139）。

- 4.1. 我们建议，定期对跨性别男性和女性对性类固醇激素的反应（包括身体变化和潜在的不良反应）进行临床评估，并对性类固醇激素水平进行实验室监测，第一年每三个月一次，随后每年进行一次或两次。(2|⊕⊕○○)

证据

建议在内分泌过渡期间以及之后（周期性地）对跨性别男性和女性进行治疗前筛查和适当的常规医学监测（26,155）。临床医生应监测体重和血压，进行体检，并评估常规健康问题，如吸烟，抑郁症状，以及不良事件的风险，如深静脉血栓形成/肺栓塞和性类固醇的其他不良反应。

跨性别男性

表14包含跨性别男性接受睾酮治疗的标准监测计划（154,159）。关键问题包括维持生理正常男性范围内的睾酮水平，避免因过量睾酮治疗引起的不良事件，特别是红细胞增多症，睡眠呼吸暂停，高血压，体重增加，盐潴留，脂质变化，以及过多的或囊性的痤疮（135）。

由于现在不推荐口服17-烷基化睾酮，而在使用注射或透皮睾酮时不会出现严重的肝毒性（163,164），过去有过的关于睾酮对肝脏的毒性的担忧减轻，随后的报告表明严重肝病的风险很小（144,165,166）。

跨性别女性

表15包含跨性别女性对雌激素，促性腺激素抑制或抗雄激素的标准监测计划（160）。关键问题包括避免超过一般生理状况的雌激素剂量或血液水平，这可能导致血栓栓塞性疾病，肝功能障碍和高血压的风险增加。临床医生应该使用参与室间质控的实验室监测血清雌二醇水平，因为血液中雌二醇的测量可能非常具有挑战性（167）。

静脉血栓栓塞（VTE）是一种严重的并发症。一项研究表明，在一个大规模的荷兰跨性别受试者队列中，静脉血栓栓塞性疾病增加了20倍（161）。这种增加可能与合成雌激素炔雌醇（149）的使用有关。当临床医生停止使用炔雌醇时，发病率下降（161）。因此，合成雌激素和结合雌激素不应被使用，因为不能通过测量血清水平和血栓栓塞性疾病的风险来调节剂量。在德国的一家性别诊所，60名用GnRH类似物和口服雌二醇治疗的跨性别女性中有1名发生深静脉血栓形成（141）。发现深静脉血栓形成的患者在亚甲基四氢叶酸还原酶基因中具有纯合的C677T突变。在一家奥地利性别诊所，对162名跨性别女性和89名跨性别男性施用性别肯定激素治疗未发现与VTE相关，尽管血栓形成倾向的发生率为8.0%和5.6%（159）。最近的一项多国研究报告称，1073名受试者中只有10例VTE病例（168）。对开始激素治疗的跨性别者进行的血栓形成倾向的筛查应限于那些有VTE个人或家族史的人（159）。不建议在治疗期间监测D-二聚体水平（169）。

表14 使用性别肯定激素治疗过程中的跨性别个体的监测：跨性别男性

1 在第一年每3个月评估一次患者，然后每年评估一到两次，以监测男性化状况和发生不

不良反应的适当迹象。

- 2 每3个月测量血清睾酮，直至水平达到正常生理男性范围^a
 - a. 对于庚酸睾酮/环戊丙酸睾酮注射，应在注射之间的中点测量睾酮水平。目标水平为400-700 ng / dL至400 ng / dL。另一方法是测量峰值和谷值水平以确保水平保持在正常男性范围内。
 - b. 对于注射十一酸睾酮，应在下一次注射前测量睾酮水平。如果水平<400 ng / dL，调整给药间隔。
 - c. 对于透皮睾酮，可以在开始每日使用的1周后（使用至少2小时后）测量睾酮水平。
- 3 测量血细胞比容或血红蛋白，包括（激素治疗前的）基线水平，第一年中每3个月，然后每年测量一到两次。定期监测体重，血压和血脂。
- 4 对于停止睾酮治疗，不依从激素治疗或有骨质流失风险的人，应进行骨质疏松症的筛查。
- 5 如果存在宫颈组织，按照美国妇产科医师学会的建议进行监测。
- 6 完成激素过渡后可考虑进行卵巢切除术。
- 7 如果进行乳房切除术，则每年进行乳晕下和乳晕周围的乳房检查。如果不进行乳房切除术，则根据美国癌症协会推荐考虑乳房X线照片。

a. 来源：Lapauw *et al.* (154) and Ott *et al.* (159).

表15 使用性别肯定激素治疗过程中的跨性别个体的监测：跨性别女性

- 1 在第一年每3个月评估一次患者，然后每年评估一到两次，以监测女性化状况和发生不良反应的适当迹象。
- 2 每3个月测量血清睾酮和雌二醇
 - a. 血清睾酮水平应<50 ng/dL
 - b. 血清雌二醇水平不应超过生理峰值范围： 100-200 pg/mL
- 3 对于服用螺内酯的个体，应在第一年每3个月监测一次血清电解质，特别是钾，此后每年监测一次。
- 4 建议进行常规癌症筛查，与非跨性别个体一致（对于所有存在的组织器官）。
- 5 考虑（激素治疗前）基线时的BMD测试（160）。对于低风险的个体，应在60岁时或不依从激素治疗的患者中进行骨质疏松症筛查。

本表给出了较强的建议，而没有包含低等级建议

4.2. 我们建议，定期监测用雌激素治疗的跨性别女性的垂体泌乳素水平。(2|⊕⊕○○)

证据

雌激素疗法可以增加垂体淋巴细胞的生长。有一些关于长期高剂量雌激素治疗后发生泌乳素瘤的报道（170-173）。高达20%的用雌激素治疗的跨性别女性可能会出现与乳腺增生相关的垂体泌乳素水平升高（156）。在大多数情况下，随着减少或停止雌激素治疗或停用醋酸环丙孕酮，血清垂体泌乳素水平将恢复到正常范围（157,174,175）。

雌激素治疗期间高垂体泌乳素血症的发病和病程尚不清楚。临床医生应在（激素治疗前的）基线时测量垂体泌乳素水平，然后在过渡期至少每年测量一次，此后每2年测量一次。鉴于只有少数病例研究报告了垂体泌乳素瘤，并且在雌激素治疗人群的大型队列中没有报告垂体泌乳素瘤，风险可能非常低。由于垂体泌乳素微腺瘤的主要表现（性腺功能减退，有时还有男性乳房发育）在跨性别女性中并不明显，临床医生可能会对那些尽管雌激素水平稳定或降低但垂体泌

乳素水平持续增加的患者进行垂体的放射学检查。此外一些跨性别个体服用的精神药物可以增加垂体泌乳素水平（174）。

4.3. 我们建议，临床医生使用空腹血脂，糖尿病筛查和/或其他诊断工具来评估用激素治疗的跨性别者心血管风险因素。(2|⊕⊕○○)

证据

跨性别男性

向跨性别男性施用睾酮导致致动脉粥样硬化的脂质形成，高密度脂蛋白胆固醇降低和更高的甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇值（176-179）。研究睾酮对胰岛素敏感性的影响结果不一（178,180）。用十一酸睾酮治疗的跨性别男性的随机，公开标记（Open-label），无对照的安全性研究表明1年后没有表现出胰岛素抵抗（181,182）。大量研究表明性激素治疗对心血管系统的影响（160,179,183,184）。来自荷兰的长期研究发现，心血管死亡风险没有增加（161）。同样，对睾酮替代的非跨性别男性的19项随机试验的荟萃分析显示，心血管事件的发生率没有增加（185）。对文献的系统评价发现，由于证据质量很低，数据不足以对患者的重要结局进行有意义的评估，如死亡，中风，心肌梗死或跨性别男性的VTE（176）。未来的研究需要确定激素疗法的潜在危害（176）。临床医生应根据既定指南管理心血管危险因素（186）。

跨性别女性

一项对跨性别女性进行的前瞻性研究发现，脂质参数发生了有利变化：高密度脂蛋白增加，低密度脂蛋白浓度降低（178）。然而，增加的体重，血压和胰岛素抵抗标志物削弱了这些有利的脂质变化。在荟萃分析中，只有血清甘油三酯在≥24个月时升高，而其他参数没有变化（187）。规模最大的跨性别女性队列研究（平均年龄41岁，平均随访10年）显示心血管死亡率没有增加，尽管烟草使用率达32%（161）。因此，确定雌激素是否对跨性别女性的脂质和葡萄糖代谢是有保护作用抑或有害的证据有限（176）。随着年龄增长，体重通常会增加。因此，与非跨性别个体一样，临床医生应根据既定指南定期监测和管理葡萄糖以及脂质代谢和血压（186）。

4.4. 我们强烈建议，当存在骨质疏松症的危险因素时，临床医生获取骨密度（BMD）测量值，特别是那些在性腺切除术后停止性激素治疗的患者。(1|⊕⊕⊕○)

证据

跨性别男性

跨性别男性的（激素治疗前）基线骨矿物质测量结果通常在治疗前性别的预期范围内（188）。然而，足够的睾酮剂量对于维持跨性别男性的骨量很重要（189,190）。在一项研究（190）中，血清LH水平与BMD呈负相关，表明低水平的性激素与骨质流失有关。因此，正常范围内的LH水平可以作为性类固醇给药充足以保持骨量的指标。睾酮的保护作用可能是通过在外周组织转化为雌二醇来介导，包括骨中局部的和全身性的。

跨性别女性

BMD的（激素治疗前）基线研究报告16%的跨性别女性T值低于2.5（191）。在老年男性中，研究表明血清雌二醇与BMD的相关性高于睾酮（192,193），并且对于峰值骨量更为重要（194）。雌激素可以维持继续进行雌激素和抗雄激素治疗的跨性别女性的BMD

(188,190,191,195,196)。

尚无跨性别男性和女性发生骨折的数据。经历过性腺切除手术的跨性别者可能选择在激素的和手术的性别重置后不继续接受持续的性类固醇治疗，从而导致骨丢失的风险。目前还没有研究确定临床医生应该使用出生时指定的性别还是确认的性别来评估骨质疏松症（如使用FRAX工具时）。尽管一些研究人员使用出生时分配的性别（假设骨质量通常在成年早期开始使用激素的跨性别人群中达到峰值），但应根据具体情况对其进行评估，直到有更多数据可用。随着在青春期或青春期后不久进行激素过渡的跨性别者越来越多，这种假设将进一步复杂化。在风险评估工具中进行比较的性别可以基于激素的开始年龄和激素暴露的时间长短。在某些情况下，同时使用男性和女性计算器并使用中间值来评估风险可能是合理的。因为所有受试者都经历了正常的青春期发育，对骨骼大小有已知影响，所有参与者都使用了出生性别的参考值（154）。

4.5. 我们建议，没有已知的乳腺癌增加风险的跨性别女性遵循非跨性别女性推荐的乳腺筛查指南。(2|⊕⊕○○)

4.6. 我们建议，用雌激素治疗的跨性别女性根据前列腺疾病和前列腺癌的个人风险进行个体化筛查。(2|⊕⊕○○)

证据

研究报道了一些跨性别女性的乳腺癌病例（197-200）。荷兰对1800名跨性别女性的研究平均随访15年（范围为1-30年），发现了1例乳腺癌。妇女健康倡议组织的研究报告称，与服用安慰剂的女性相比，女性在没有黄体酮的情况下服用结合马雌激素7年并没有增加患乳腺癌的风险（137）。

在跨性别男性中，在美国退伍军人事务部医疗卫生系统进行的一项大型回顾性研究发现了7例乳腺癌（194）。作者报告说，这并不高于该队列中顺性别女性乳腺癌的预期发病率。此外，他们确实报告了一例乳房切除术后在跨性别男性患者中发生的乳腺癌，这一发现支持即使在乳房切除术后也可能发生乳腺癌的事实。事实上，有一些病例报告称在乳房切除术后乳腺癌发生在跨性别男性的乳晕下组织（201,202）。

与全国标准化发病率相比，接受雌激素替代治疗的原发性性腺功能减退症女性（Turner综合征）患者乳腺癌发病率显著降低（203,204）。这些研究表明，雌激素治疗在短期内（20至30年）不会增加患乳腺癌的风险。我们需要长期研究来确定实际风险和进行乳房X线照片筛查的作用。应根据定期检查结果和妇科医生的建议确定对乳腺癌的监测方案。

前列腺癌在40岁之前非常罕见，尤其是使用雄激素阻断治疗时（205）。儿童期或青春期去势会导致前列腺萎缩，而成人中去势会逆转良性前列腺肥大（206）。虽然van Kesteren *et al.*

（207）报道雌激素治疗不会诱导跨性别女性前列腺的肥大或癌前病变，研究报道了用雌激素治疗20至25年的跨性别女性的良性前列腺增生病例（208,209）。研究还报道了一些跨性别女性的前列腺癌病例（210-214）。

跨性别女性可能会对安排定期前列腺检查感到不适。妇科医生没有接受过筛查前列腺癌或监测前列腺增生的培训。因此，对于年龄超过20岁后过渡的跨性别女性来说，在50岁之后每年进行筛查性的直肠指检和前列腺特异性抗原检测可能是合理的，且符合美国预防服务工作组指南（215）。

4.7. 我们建议，应由临床医生决定将子宫切除术和卵巢切除术作为性别肯定手术的一部分的医疗必要性。（未分级的良好实践陈述）

证据

虽然跨性别男性中睾酮芳香化产生雌二醇的过程已被指出是子宫内膜癌的危险因素（216），但没有病例报道。跨性别男性接受子宫切除术时，可发现子宫很小并且存在子宫内膜萎缩（217,218）。研究报道了卵巢癌病例（219,220）。尽管有有限的证据表明跨性别男性患生殖道癌症的风险增加，但医疗保健提供者应确定腹腔镜全子宫切除术的医疗必要性，作为预防生殖道癌症的性别肯定手术的一部分（221）。

重要性

鉴于跨性别男性接受妇科护理的不适，我们对全子宫切除术和卵巢切除术的医疗必要性高度重视，以便消除女性生殖道疾病和癌症的风险，且较不重视避免这些外科手术风险（与卵巢切除术的手术本身和可能产生的不良健康后果相关）和相关费用。

评价

性取向和性行为的类型将决定过渡后所需的妇科护理的需要和类型。此外，在某些国家，获批修改跨性别男性出生证明中性别可能需要完整的子宫切除术。临床医生应帮助患者研究非医疗性质的行政标准并提供咨询。如果个体决定不进行子宫切除术，宫颈癌的筛查与所有其他女性相同。

5.0 性别重置与性别肯定手术

对于许多跨性别成人而言，生殖器的性别肯定手术可能是实现其成功实现其所需性别角色的最终目标的必要步骤。手术类型分为两大类：（1）直接影响生育的手术和（2）不影响生育的手术。影响生育能力的手术（过去称为性别重置手术）包括切除男性的阴茎和性腺以及切除女性的子宫和性腺的生殖器手术。影响生育能力的手术通常由执行手术的州或国家的法律制度来管理。其他不直接影响生育能力的性别肯定手术不会受到如此严格的管理。

在过去十年中，性别肯定手术技术得到了显著改进。目前的标准是保留神经系统感觉的生殖器重建手术。通过手术重置性别后的满意度现在非常高（187）。此外，参与决定包括激素和手术在内的性别肯定治疗途径的治疗计划，似乎可以改善个体的心理健康（130,144）（表16）。

影响生育能力的手术是不可逆转的。世界跨性别健康护理标准专业协会（222）强调，“达到18岁的阈值本身不应被视为需主动干预的标志。”如果社会过渡没有得到满足，如果个体不满意或矛盾于性激素治疗的效果，或者如果个体对手术模棱两可，那么个体不应该被转介进行手术（223,224）。

对跨性别女性而言，影响生育的生殖器性别肯定手术包括性腺切除术，阴茎切除术和创建新阴道（225,226）。外科医生经常通过翻转阴茎皮肤以构造阴道壁，一些文献综述报道了结果（227）。有时没有充足的组织构造完整的阴道，因而临床医生回顾了使用肠道的方法并取得成功（87,228,229）。一些较新的阴道成形术技术可能涉及自体口腔上皮细胞（230,231）。阴囊被置为大阴唇。外科医生使用重建手术来塑造阴蒂及其包皮，保留阴茎尖端的神经血管束以提供阴蒂的神经感觉。一些外科医生也在创造一种有感觉的带蒂点，为新阴道增加G点以增加感觉（232）。最近，整形外科医生开发了塑造小阴唇的技术。为了进一步完成女性化，已经提出并试图进行子宫移植（233）。

有时会发生新阴道脱垂，直肠阴道瘘，延迟愈合，阴道狭窄和其他并发症（234,235）。临床医生应该强烈提醒跨性别者在整个术后期间使用其扩张器来维持阴道的深度和宽度。生殖器性反应和性功能的其他方面通常在生殖器性别肯定手术后得以保留（236,237）。

为获得更具女性化或男性化外观进行的辅助手术不在本指南的范围内。语言病理学家的嗓音治疗可用于将语音模式转换为所肯定的性别（148）。在跨性别男性的睾酮治疗期间会发生自发性声音加深（152,238）。尚无研究对言语治疗，喉部手术或联合治疗的效果进行比较。

乳房手术是不影响生育能力的性别确认手术的一个典型例子。所有女性中乳房大小的范围非常广泛。为跨性别女性做出最明智的决定，临床医生应该推迟隆胸手术，直到患者完成至少2年的雌激素治疗，因为乳房在此期间继续生长（141,155）。

另一个主要方法是使用电解或激光治疗去除面部和男性外观的体毛。其他女性化的外科手术，例如面部女性化手术，现在变得越来越受欢迎（239-241）。

在跨性别男性中，临床医生通常会推迟进行生殖器外科手术，直到经过几年的雄激素治疗。影响这一人群生育能力的手术包括卵巢切除术，阴道切除术和完整的子宫切除术。外科医生可以通过腹腔镜检查安全地进行阴道手术。这些有时与新阴茎的创造一起完成。新阴茎的美观程度目前非常好，但手术需要多个阶段且非常昂贵（242,243）。使用径向前臂皮瓣似乎是最令人满意的方法（228,244），也存在使用其他皮瓣的方法（245）。外科医生可以通过皮瓣神经移植和带来的肌肉收缩导致新阴茎变硬使新阴茎得以勃起（246,247），但研究结果不一（248）。外科医生还可以通过嵌入一些机械装置（如杆或一些可充气的装置）来增强阴茎硬度

（249,250）。由于这些限制，新阴茎的创造往往不如令人满意。最近也有阴茎移植手术被提出

(233)。

事实上，大多数跨性别男性由于缺乏途径，高成本和显著的潜在并发症而没有进行任何外生殖器手术。有些人选择了一种可以释出阴蒂的阴蒂释放术，从而使它们能够在站立的情况下排泄而不会弄湿自己 (251,252)。外科医生可以从大阴唇创造美观的阴囊，且可以植入睾丸假体 (253)。

对于跨性别男性来说，最重要的男性化手术是乳房切除术，它不会影响生育能力。雄激素治疗后乳房大小仅部分减少 (155)。在成人中，关于乳房切除术的讨论通常在雄激素治疗开始后后进行。由于一些跨性别男性青少年在发生显著乳房发育后才寻求医疗，他们也可能在开始进行雄激素治疗2年后在18岁之前考虑进行乳房切除术。临床医生应根据个人的身心健康状况进行个体化治疗。目前有更新的乳房切除术方法，结果更好 (254,255)。这些方法通常涉及胸部轮廓 (256)。乳房切除术通常是在新性别中舒适地生活所必需的 (256)。

- 5.1. 我们强烈建议，患者仅在MHP和负责内分泌过渡治疗的临床医生同意手术在医学上是必要的并且将有益于患者的整体健康和/或幸福之后，进行生殖器性别肯定手术。(1|⊕⊕⊕○)
- 5.2. 我们建议，临床医生只有在完成至少1年的持续和依从的激素治疗后才批准生殖器性别肯定手术，除非不期望进行激素治疗或存在医学禁忌。(未分级的良好实践陈述)
- 5.3. 我们建议，负责内分泌治疗的临床医生和初级保健提供者确保获得对跨性别个体进行生殖器性别肯定手术的适当医疗许可，并在手术期间和手术后就激素使用与外科医生进行合作。(未分级的良好实践陈述)
- 5.4. 我们强烈建议，临床医生在下列情况下将激素治疗的跨性别个体转介生殖器外科手术：
(1) 个体具有令人满意的社会角色变化；(2) 个体对激素效果感到满意；(3) 个体向往明确的手术改变。(1|⊕⊕⊕○)
- 5.5. 我们建议，临床医生延迟性别肯定的生殖器手术，包括性腺切除术和/或子宫切除术，直到患者达到至少18岁或其国家法定成人年龄。(2|⊕⊕○○)
- 5.6. 我们建议，临床医生根据个体的身体和心理健康状况确定跨性别男性的乳房手术时间。没有足够的证据来推荐特定的年龄要求。(2|⊕⊕○○)

证据

由于缺乏对照研究，随访不完整和缺乏有效的评估措施，评估各种手术方法和技术是困难的。然而，包括大量研究在内的一项系统评价报告了阴道成形术/新阴道结构的令人满意的外观和功能结果 (257)。对于跨性别男性，结果不如此确定，但目前此问题得到了更加明确的理解 (258)。一些术后研究报告显著的长期心理和精神病学影响 (259-261)。一项研究表明，对乳房，生殖器和女性气质的满意度显著增加，并反映了手术治疗作为跨性别女性的关键治疗选择的重要性 (262)。另一项分析表明，尽管术后死亡病例的平均年龄较小，且相对数量较多的个体本身有身体疾病，这一研究不能确定任何如特定种类的激素或手术治疗与身体疾病或死亡之间的因果联系 (263)。在性别重置手术后后悔的MtF跨性别者的逆转手术是一项复杂的多阶段手术，但结果令人满意。进一步了解那些在术后对其决定感到后悔的人的特征将有助于今后更好地选择有资格进行性别重置手术的申请人。我们需要通过进行更多有适当控制组的研究，以监测长期生活质量，心理社会结局和精神结局，以确定手术治疗的长期收益。当跨性别者决定进行性别肯定手术时，激素处方临床医师和MHP必须证明患者满足性别肯定手术的标准 (表16)。

有人担心雌激素治疗可能会导致手术期间或手术后静脉血栓形成的风险增加 (176)。出于这个原因，外科医生和激素处方临床医生应该合作决定在手术前后的激素使用方法。一项研究表明，术前因素 (如依从性) 对患者满意度的影响不如术后的实际结果 (56)。然而，其他研究

和临床经验表明，不遵循医学指导且不与医生共同实现共同目标的人不能达到治疗目标（264）并且术后感染和其他并发症的发生率更高（265,266）。请求手术的人对激素治疗期间发生的解剖学变化感到舒适也是重要的。在激素过渡期间对社会和身体结局的不满可能是手术的禁忌症（223）。

内分泌专家或有经验的医疗提供者应在手术后对跨性别者进行监测。接受性腺切除术的患者需要接受激素替代疗法，接受监测或同时接受两者，以防止慢性激素缺乏的不良反应。

工作组财务状况披露

Wylie C. Hembree (主席) —财务或业务/组织利益: 无, 重要财务利益或领导职位: 无

Peggy T. Cohen-Kettenis—财务或业务/组织利益: 无, 重要财务利益或领导职位: 无

Louis Gooren—财务或业务/组织利益: 无, 重要财务利益或领导职位: 无

Sabine E. Hannema—财务或业务/组织利益: 无, 重要财务利益或领导职位: Ferring Pharmaceuticals Inc. (讲座/会议), Pfizer (讲座)

Walter J. Meyer—财务或业务/组织利益: 无, 重要财务利益或领导职位: 无

M. Hassan Murad**—财务或业务/组织利益: Mayo Clinic, Evidence based Practice Center, 重要财务利益或领导职位: 无

Stephen M. Rosenthal—财务或业务/组织利益: AbbVie (顾问), National Institutes of Health (受赠方), 重要财务利益或领导职位: Pediatric Endocrine Society (上任主席)

Joshua D. Safer, FACP—财务或业务/组织利益: 无, 重要财务利益或领导职位: 无

Vin Tangpricha—财务或业务/组织利益: Cystic Fibrosis Foundation (受赠方), National Institutes of Health (受赠方), 重要财务利益或领导职位: Elsevier *Journal of Clinical and Translational Endocrinology* (编辑) .

Guy G. T'Sjoen—财务或业务/组织利益: 无, 重要财务利益或领导职位: 无

*工作组的财务, 业务和组织披露涵盖出版前一年。在此时间段之前的披露已存档。

**根据与内分泌学会的合同编制本指南的基于证据的综述。

鸣谢

通信和重印请求：The Endocrine Society, 2055 L Street NW, Suite 600, Washington, DC 20036. 电子邮件：publications@endocrine.org；电话：2029713636。

披露摘要：请参阅财务披露。

免责声明：内分泌学会的临床实践指南旨在为内分泌专家提供帮助，为特定的实践领域提供指导和建议。不应将准则视为包含了所有适当的途径或方法，或排除了其他途径或方法。指南不能保证任何特定的结局，也不能建立任何照护准则。该指南并非旨在指导特定患者的治疗。治疗决策必须基于医疗服务提供者的独立判断和每位患者的个人情况。

内分泌学会不对指南做出任何明示或暗示的保证，特别是不包括任何适销性和适用于特定用途或目的的保证。本协会不对与使用此处包含的信息相关的直接，间接，特殊，偶然或衍生损害承担责任。

译者：Fluorescence；审稿：八意音羽，L. Ryland，舞清歌

译者声明：本指南内容仅代表原作者观点，可能不尽完备。指南翻译目的在于增进相关人士对有关知识及其实践状况的了解，不作为任何医疗指导。文中涉及的医疗信息和数据等仅供参考，可能不适用于中国跨性别人群的生理状况和社会条件。如果读者有相关医疗需要，请务必联系相应科室专业医生，并在必要时接受专业的精神科医师诊断，强烈不建议读者根据本指南自行开展任何相关医疗活动。如发现翻译错误或有其它问题，请联系

fluortester+pgacg@gmail.com或知乎私信@Fluorescence。

参考文献

1. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, FalckYtter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
2. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state of the art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):666–673.
3. Bullough VL. Transsexualism in history. *Arch Sex Behav*. 1975; 4(5):561–571.
4. Benjamin H. The transsexual phenomenon. *Trans N Y Acad Sci*. 1967;29(4):428–430.
5. Meyerowitz J. *How Sex Changed: A History of Transsexuality in the United States*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2002.
6. Hirschfeld M. *Was muss das Volk vom Dritten Geschlecht wissen*. Verlag Max Spohr, Leipzig; 1901.
7. Fisk NM. Editorial: Gender dysphoria syndrome—the conceptualization that liberalizes indications for total gender reorientation and implies a broadly based multidimensional rehabilitative regimen. *West J Med*. 1974;120(5):386–391.
8. Diamond L. Transgender experience and identity. In: Schwartz SJ, Luyckx K, Vignoles VL, eds. *Handbook of Identity Theory and Research*. New York, NY: Springer; 2011:629–647.
9. Queen C, Schimmel L, eds. *PoMoSexuals: Challenging Assumptions About Gender and Sexuality*. San Francisco, CA: Cleis Press; 1997.
10. Case LK, Ramachandran VS. Alternating gender incongruity: a new neuropsychiatric syndrome providing insight into the dynamic plasticity of brain sex. *Med Hypotheses*. 2012;78(5): 626–631.
11. Johnson TW, Wassersug RJ. Gender identity disorder outside the binary: when gender identity disorder not otherwise specified is not good enough. *Arch Sex Behav*. 2010;39(3):597–598.
12. Wibowo E, Wassersug R, Warkentin K, Walker L, Robinson J, Brotto L, Johnson T. Impact of androgen deprivation therapy on sexual function: a response. *Asian J Androl*. 2012;14(5):793–794.
13. Pasquosoone V. 7 countries giving transgender people fundamental rights the U.S. still won't. 2014. Available at: <https://mic.com/articles/87149/7countriesgivingtransgenderpeoplefundamentalrightstheusstillwont>. Accessed 26 August 2016.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing.
15. Drescher J, Cohen Kettenis P, Winter S. Minding the body: situating gender identity diagnoses in the ICD11. *Int Rev Psychi atry*. 2012;24(6):568–577.
16. World Professional Association for Transgender Health. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender nonconforming people. Available at: http://www.wpath.org/site_page.cfm?pk_association_webpage_menu51351&pk_association_webpage53926. Accessed 1 September 2017.
17. Kreukels BP, Haraldsen IR, De Cuypere G, RichterAppelt H, Gijs L, Cohen Kettenis PT. A European network for the investigation of gender incongruence: the ENIGI initiative. *Eur Psychiatry*. 2012;27(6):445–450.
18. Dekker MJ, Wierckx K, Van Caenegem E, Klaver M, Kreukels BP, Elaut E, Fisher AD, van Trotsenburg MA, Schreiner T, den Heijer M, T'Sjoen G. A European network for the investigation of gender incongruence: endocrine part. *J Sex Med*. 2016;13(6):994–999.
19. Ruble DN, Martin CL, Berenbaum SA. Gender development. In: Damon WL, Lerner RM, Eisenberg N, eds. *Handbook of Child Psychology: Social, Emotional, and Personality Development*. Vol. 3. 6th ed. New York, NY: Wiley; 2006:858–931.
20. Steensma TD, Kreukels BP, de Vries AL, Cohen Kettenis PT. Gender identity development in adolescence. *Horm Behav*. 2013; 64(2):288–297.
21. Rosenthal SM. Approach to the patient: transgender youth: endocrine considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12): 4379–4389.
22. Saraswat A, Weinand JD, Safer JD. Evidence supporting the biologic nature of gender identity. *Endocr Pract*. 2015;21(2): 199–204.
23. Gooren L. The biology of human psychosexual differentiation. *Horm Behav*. 2006;50(4):589–601.
24. Berenbaum SA, MeyerBahlburg HF. Gender development and sexuality in disorders of sex development. *Horm Metab Res*. 2015; 47(5):361–366.
25. Dessens AB, Slijper FME, Drop SLS. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav*. 2005;34(4):389–397.
26. Meyer Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav*. 2006; 35(6):667–684.
27. Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Thorén M, Hagenfeldt K, Müller A, Nordenskjöld. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3432–3439.
28. Meyer Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Prenatal androgenization affects gender related behavior but not gender identity in 5–12yearold girls with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav*. 2004;33(2):97–104.
29. Cohen Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5 α reductase2 deficiency and 17 β hydroxysteroid dehydrogenase3 deficiency. *Arch Sex Behav*. 2005;34(4):399–410.
30. Reiner WG, Gearhart JP. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth. *N Engl J Med*. 2004;350(4):333–341.
31. Meyer Bahlburg HFL. Gender identity outcome in female raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch Sex Behav*. 2005;34(4):423–438.
32. Coolidge FL, Thede LL, Young SE. The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample. *Behav Genet*. 2002;32(4):251–257.
33. Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Vanden Bossche H, De Baere E, T'Sjoen G. Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. *J Sex Med*. 2012;9(3):751–757.
34. Fernández R, Esteva I, GómezGil E, Rumbo T, Almaraz MC, Roda E, HaroMora JJ, Guillamón A, Páano E. Association study of ER β , AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism. *J Sex Med*. 2014;11(12):2986–2994.
35. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundström B, Ekselius L, Bodlund O, Lindström E, Hellstrand M, Rosmond R, Eriksson E, Landén M. Sex steroidrelated genes and male to female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(7):657–664.
36. Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, Baird PN, Vilain E, Kennedy T, Harley VR. Androgen receptor repeat length polymorphism as associated with male to female transsexualism. *Biol Psychiatry*.

- 2009;65(1):93–96.
37. Lombardo F, Toselli L, Grassetto D, Paoli D, Masciandaro P, Valentini F, Lenzi A, Gandini L. Hormone and genetic study in male to female transsexual patients. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(8):550–557.
 38. Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, Ishii K, Sasaki A, Oishi T, Sato T, Okahisa Y, Matsumoto Y, Namba Y, Kimata Y, Kuroda S. A association study of gender identity disorder and sex hormone related genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(7):1241–1244.
 39. Kreukels BP, Guillamon A. Neuroimaging studies in people with gender incongruence. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1): 120–128.
 40. Steensma TD, Biemond R, de Boer F, Cohen Kettenis PT. Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: a qualitative follow up study. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2011;16(4):499–516.
 41. Wallien MSC, Cohen Kettenis PT. Psychosexual outcome of gender dysphoric children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(12):1413–1423.
 42. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BPC, Beekman AJ, Cohen Kettenis PT. Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: a quantitative follow up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(6):582–590.
 43. Cohen Kettenis PT, Owen A, Kaijser VG, Bradley SJ, Zucker KJ. Demographic characteristics, social competence, and behavior problems in children with gender identity disorder: a cross national, cross clinic comparative analysis. *J Abnorm Child Psychol*. 2003;31(1):41–53.
 44. Dhejne C, Van Vlerken R, Heylens G, Arcelus J. Mental health and gender dysphoria: a review of the literature. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1):44–57.
 45. Pasterski V, Gilligan L, Curtis R. Traits of autism spectrum disorders in adults with gender dysphoria. *Arch Sex Behav*. 2014; 43(2):387–393.
 46. Spack NP, Edwards Leeper L, Feldman HA, Leibowitz S, Mandel F, Diamond DA, Vance SR. Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center. *Pediatrics*. 2012;129(3):418–425.
 47. Terada S, Matsumoto Y, Sato T, Okabe N, Kishimoto Y, Uchitomi Y. Factors predicting psychiatric comorbidity in gender dysphoric adults. *Psychiatry Res*. 2012;200(23):469–474.
 48. VanderLaan DP, Leef JH, Wood H, Hughes SK, Zucker KJ. Autism spectrum disorder risk factors and autistic traits in gender dysphoric children. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(6):1742–1750.
 49. de Vries ALC, Doreleijers TAH, Steensma TD, Cohen Kettenis PT. Psychiatric comorbidity in gender dysphoric adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(11):1195–1202.
 50. de Vries ALC, Noens ILJ, Cohen Kettenis PT, van Berckelaer Onnes IA, Doreleijers TA. Autism spectrum disorders in gender dysphoric children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2010; 40(8):930–936.
 51. Wallien MSC, Swaab H, Cohen Kettenis PT. Psychiatric comorbidity among children with gender identity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(10):1307–1314.
 52. Kuiper AJ, Cohen Kettenis PT. Gender role reversal among postoperative transsexuals. Available at: <https://www.atria.nl/ezines/web/IJT/9703/numbers/symposion/ijtc0502.htm>. Accessed 26 August 2016.
 53. Lande'n M, Wälinder J, Hambert G, Lundström B. Factors predictive of regret in sex reassignment. *Acta Psychiatr Scand*. 1998; 97(4):284–289.
 54. Olsson SE, Möller A. Regret after sex reassignment surgery in a male to female transsexual: a long term follow up. *Arch Sex Behav*. 2006;35(4):501–506.
 55. Pfäfflin F, Junge A, eds. *Geschlechtsumwandlung: Abhandlungen zur Transsexualität*. Stuttgart, Germany: Schattauer; 1992.
 56. Lawrence AA. Factors associated with satisfaction or regret following male to female sex reassignment surgery. *Arch Sex Behav*. 2003;32(4):299–315.
 57. Cohen Kettenis PT, Pfäfflin F. *Transgenderism and Intersexuality in Childhood and Adolescence: Making Choices*. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications; 2003.
 58. Di Ceglie D, Freedman D, McPherson S, Richardson P. Children and adolescents referred to a specialist gender identity development service: clinical features and demographic characteristics. Available at: https://www.researchgate.net/publication/276061306_Children_and_Adolescents_Referred_to_a_Specialist_Gender_Identity_Development_Service_Clinical_Features_and_Demographic_Characteristics. Accessed 20 July 2017.
 59. Gijs L, Brewaews A. Surgical treatment of gender dysphoria in adults and adolescents: recent developments, effectiveness, and challenges. *Annu Rev Sex Res*. 2007;18:178–224.
 60. Cohen Kettenis PT, van Goozen SHM. Sex reassignment of adolescent transsexuals: a follow up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(2):263–271.
 61. Smith YLS, van Goozen SHM, Cohen Kettenis PT. Adolescents with gender identity disorder who were accepted or rejected for sex reassignment surgery: a prospective follow up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(4):472–481.
 62. Smith YLS, Van Goozen SHM, Kuiper AJ, Cohen Kettenis PT. Sex reassignment: outcomes and predictors of treatment for adolescent and adult transsexuals. *Psychol Med*. 2005;35(1):89–99.
 63. de Vries ALC, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar ECF, Doreleijers TAH, Cohen Kettenis PT. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics*. 2014;134(4):696–704.
 64. Cole CM, O'Boyle M, Emory LE, Meyer WJ III. Comorbidity of gender dysphoria and other major psychiatric diagnoses. *Arch Sex Behav*. 1997;26(1):13–26.
 65. Cohen Kettenis PT, Schagen SEE, Steensma TD, de Vries ALC, Delemarrevan de Waal HA. Puberty suppression in a gender dysphoric adolescent: a 22year follow up. *Arch Sex Behav*. 2011; 40(4):843–847.
 66. First MB. Desire for amputation of a limb: paraphilia, psychosis, or a new type of identity disorder. *Psychol Med*. 2005;35(6): 919–928.
 67. Wierckx K, Van Caenegem E, Pennings G, Elaut E, Dedecker D, Van de Peer F, Weyers S, De Sutter P, T'Sjoen G. Reproductive wish in transsexual men. *Hum Reprod*. 2012;27(2):483–487.
 68. Wierckx K, Stuyver I, Weyers S, Hamada A, Agarwal A, De Sutter P, T'Sjoen G. Sperm freezing in transsexual women. *Arch Sex Behav*. 2012;41(5):1069–1071.
 69. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr*. 2000;159(5):369–374.
 70. Büchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol*. 1998; 139(3):298–303.
 71. Liu PY, Turner L, Rushford D, McDonald J, Baker HW, Conway AJ, Handelsman DJ. Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonalf) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin deficient men. *Hum Reprod*. 1999; 14(6):1540–1545.
 72. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*.

- 2008;93(1):190–195.
73. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, Papaefstathiou A, Lalioti N, Kanaka Gantenbein C, Piaditis G, Chrousos GP, Dacou Voutetakis C. The efficacy and safety of gonadotropin releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long term follow up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):109–117.
74. Baba T, Endo T, Honnma H, Kitajima Y, Hayashi T, Ikeda H, Masumori N, Kamiya H, Moriwaka O, Saito T. Association between polycystic ovary syndrome and female to male trans sexuality. *Hum Reprod.* 2007;22(4):1011–1016.
75. Spinder T, Spijkstra JJ, van den Tweel JG, Burger CW, van Kessel H, Hompes PGA, Gooren LJG. The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(1):151–157.
76. Baba T, Endo T, Ikeda K, Shimizu A, Honnma H, Ikeda H, Masumori N, Ohmura T, Kiya T, Fujimoto T, Koizumi M, Saito T. Distinctive features of female to male transsexualism and prevalence of gender identity disorder in Japan. *J Sex Med.* 2011; 8(6):1686–1693.
77. Vujovic S, Popovic S, Sbutega Milosevic G, Djordjevic M, Gooren L. Transsexualism in Serbia: a twenty-year follow up study. *J Sex Med.* 2009;6(4):1018–1023.
78. Ikeda K, Baba T, Noguchi H, Nagasawa K, Endo T, Kiya T, Saito T. Excessive androgen exposure in female to male transsexual persons of reproductive age induces hyperplasia of the ovarian cortex and stroma but not polycystic ovary morphology. *Hum Reprod.* 2013;28(2):453–461.
79. Trebay G. He's pregnant. You're speechless. *New York Times.* 22 June 2008.
80. Light AD, Obedin Maliver J, Sevelius JM, Kerns JL. Transgender men who experienced pregnancy after female to male gender transitioning. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1120–1127.
81. De Sutter P. Donor inseminations in partners of female to male transsexuals: should the question be asked? *Reprod Biomed Online.* 2003;6(3):382, author reply 282–283.
82. De Roo C, Tilleman K, T'Sjoen G, De Sutter P. Fertility options in transgender people. *Int Rev Psychiatry.* 2016;28(1):112–119.
83. Wennink JMB, Delemarrevan de Waal HA, Schoemaker R, Schoemaker H, Schoemaker J. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion patterns in boys throughout puberty measured using highly sensitive immunoradiometric assays. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;31(5):551–564.
84. Cohen Kettenis PT, Delemarrevan de Waal HA, Gooren LJG. The treatment of adolescent transsexuals: changing insights. *J Sex Med.* 2008;5(8):1892–1897.
85. Delemarrevan de Waal HA, Cohen Kettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:S131–S137.
86. de Vries ALC, Steensma TD, Doreleijers TAH, Cohen Kettenis PT. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow up study. *J Sex Med.* 2011;8(8):2276–2283.
87. Bouman MB, van Zeijl MCT, Buncamper ME, Meijerink WJHJ, van Bodegraven AA, Mullender MG. Intestinal vaginoplasty revisited: a review of surgical techniques, complications, and sexual function. *J Sex Med.* 2014;11(7):1835–1847.
88. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM; ESPLEWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):e752–e762.
89. Roth CL, Brendel L, Rückert C, Hartmann K. Antagonistic and agonistic GnRH analogue treatment of precocious puberty: tracking gonadotropin concentrations in urine. *Horm Res.* 2005; 63(5):257–262.
90. Roth C. Therapeutic potential of GnRH antagonists in the treatment of precocious puberty. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(9):1253–1259.
91. Tuvemo T. Treatment of central precocious puberty. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006;15(5):495–505.
92. Schagen SE, Cohen Kettenis PT, Delemarrevan de Waal HA, Hannema SE. Efficacy and safety of gonadotropin releasing hormone agonist treatment to suppress puberty in gender dysphoric adolescents. *J Sex Med.* 2016;13(7):1125–1132.
93. Manasco PK, Pescovitz OH, Feuillan PP, Hench KD, Barnes KM, Jones J, Hill SC, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. Resumption of puberty after long term luteinizing hormone releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):368–372.
94. Klink D, Caris M, Heijboer A, van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone mass in young adulthood following gonadotropin releasing hormone analog treatment and cross sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):E270–E275.
95. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1152–1155.
96. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Perri G, Saggese G. Normal volumetric bone mineral density and bone turnover in young men with histories of constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(12):4280–4283.
97. Darelid A, Ohlsson C, Nilsson M, Kindblom JM, Mellström D, Lorentzon M. Catch up in bone acquisition in young adult men with late normal puberty. *J Bone Miner Res.* 2012;27(10): 2198–2207.
98. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8): 3656–3661.
99. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Franchi G. Reduction of bone density: an effect of gonadotropin releasing hormone analogue treatment in central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* 1993;152(9):717–720.
100. Neely EK, Bachrach LK, Hintz RL, Habiby RL, Slemenda CW, Feeze L, Pescovitz OH. Bone mineral density during treatment of central precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;127(5):819–822.
101. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr.* 1998;157(5):363–367.
102. Thornton P, Silverman LA, Geffner ME, Neely EK, Gould E, Danoff TM. Review of outcomes after cessation of gonadotropin releasing hormone agonist treatment of girls with precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;11(3):306–317.
103. Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken Koelega AC. Bone mineral density and body composition in short children born SGA during growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):77–86.
104. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, Tatò L. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1096–1101.
105. Calcaterra V, Mannarino S, Corana G, Codazzi AC, Mazzola A, Brambilla P, Larizza D. Hypertension during therapy with triptorelin in a girl with precocious puberty. *Indian J Pediatr.* 2013; 80(10):884–885.
106. Siomou E, Kosmeri C, Pavlou M, Vlahos AP, Argyropoulou MI, Siamopoulou A. Arterial hypertension during treatment with

- triptorelin in a child with Williams Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(9):1633–1636.
107. Staphorsius AS, Kreukels BPC, Cohen Kettenis PT, Veltman DJ, Burke SM, Schagen SEE, Wouters FM, Delemarre van de Waal HA, Bakker J. Puberty suppression and executive functioning: an fMRI study in adolescents with gender dysphoria. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;56:190–199.
108. Hough D, Bellingham M, Haraldsen IR, McLaughlin M, Rennie M, Robinson JE, Solbakk AK, Evans NP. Spatial memory is impaired by peripubertal GnRH agonist treatment and testosterone replacement in sheep. *Psychoneuroendocrinology.* 2017; 75:173–182.
109. Collipp PJ, Kaplan SA, Boyle DC, Plachte F, Kogut MD. Constitutional isosexual precocious puberty. *Am J Dis Child.* 1964;108:399–405.
110. Hahn HB, Jr, Hayles AB, Albert A. Medroxyprogesterone and constitutional precocious puberty. *Mayo Clin Proc.* 1964;39: 182–190.
111. Kaplan SA, Ling SM, Irani NG. Idiopathic isosexual precocity. *Am J Dis Child.* 1968;116(6):591–598.
112. Schoen EJ. Treatment of idiopathic precocious puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1966;26(4):363–370.
113. Gooren L. Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Horm Res.* 2005;64(Suppl 2):31–36.
114. Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3467–3473.
115. Krueger RB, Hembree W, Hill M. Prescription of medroxyprogesterone acetate to a patient with pedophilia, resulting in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *Sex Abuse.* 2006; 18(2):227–228.
116. Lynch MM, Khandheria MM, Meyer WJ. Retrospective study of the management of childhood and adolescent gender identity disorder using medroxyprogesterone acetate. *Int J Transgenderism.* 2015;16:201–208.
117. Tack LJW, Craen M, Dhondt K, Vanden Bossche H, Laridaen J, Cools M. Consecutive lynestrenol and cross sex hormone treatment in biological female adolescents with gender dysphoria: a retrospective analysis. *Biol Sex Differ.* 2016;7:14.
118. Hembree WC, Cohen Kettenis P, Delemarre van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer WJ 3rd, Spack NP, Tangpricha V, Montori VM; Endocrine Society. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3132–3154.
119. Mann L, Harmoni R, Power C. Adolescent decision making: the development of competence. *J Adolesc.* 1989;12(3):265–278.
120. Stultje ns L, Goffin T, Borry P, Dierickx K, Nys H. Minors and informed consent: a comparative approach. *Eur J Health Law.* 2007;14(1):21–46.
121. Arshagouni P. "But I'm an adult now ... sort of". Adolescent consent in health care decision making and the adolescent brain. Available at: <http://digitalcommons.law.umaryland.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1124&context=jhclp>. Accessed 25 June 2017.
122. NHS. Prescribing of cross sex hormones as part of the gender identity development service for children and adolescents. Available at: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wpcontent/uploads/sites/12/2016/08/clinicalcompol16046p.pdf>. Accessed 14 June 2017.
123. Ankarberg Lindgren C, Kriström B, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(4): 239–244.
124. Olson J, Schrager SM, Clark LF, Dunlap SL, Belzer M. Subcutaneous testosterone: an effective delivery mechanism for masculinizing young transgender men. *LGBT Health.* 2014;1(3): 165–167.
125. Spratt DJ, Stewart I, Savage C, Craig W, Spack NP, Chandler DW, Spratt LV, Eimicke T, Olshan JS. Subcutaneous injection of testosterone is an effective and preferred alternative to intramuscular injection: demonstration in female to male transgender patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. doi:10.1210/jc.201700359
126. Eisenegger C, von Eckardstein A, Fehr E, von Eckardstein S. Pharmacokinetics of testosterone and estradiol gel preparations in healthy young men. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(2): 171–178.
127. de Ronde W, ten Kulve J, Woerdeman J, Kaufman JM, de Jong FH. Effects of oestradiol on gonadotrophin levels in normal and castrated men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(6):874–879.
128. Money J, Ehrhardt A. *Man & woman, boy & girl: differentiation and dimorphism of gender identity from conception to maturity.* Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1972:202–206.
129. Heylens G, Verroken C, De Cock S, T'Sjoen G, De Cuypere G. Effects of different steps in gender reassignment therapy on psychopathology: a prospective study of persons with a gender identity disorder. *J Sex Med.* 2014;11(1):119–126.
130. Costa R, Colizzi M. The effect of cross sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1953–1966.
131. Gooren LJG, Giltay EJ. Review of studies of androgen treatment of female to male transsexuals: effects and risks of administration of androgens to females. *J Sex Med.* 2008;5(4):765–776.
132. Levy A, Crown A, Reid R. Endocrine intervention for transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(4):409–418.
133. Tangpricha V, Ducharme SH, Barber TW, Chipkin SR. Endocrinologic treatment of gender identity disorders. *Endocr Pract.* 2003;9(1):12–21.
134. Meriggiola MC, Gava G. Endocrine care of trans-people part I. A review of cross sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(5):597–606.
135. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6): 1995–2010.
136. Pelusi C, Costantino A, Martelli V, Lambertini M, Bazzocchi A, Ponti F, Battista G, Venturoli S, Meriggiola MC. Effects of three different testosterone formulations in female to male transsexual persons. *J Sex Med.* 2014;11(12):3002–3011.
137. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski Wende J, Wallace R, Wassertheil Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(14):1701–1712.
138. Dickersin K, Munro MG, Clark M, Langenberg P, Scherer R, Frick K, Zhu Q, Hallock L, Nichols J, Yalcinkaya TM; Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding (STOPDUB) Research Group. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110(6): 1279–1289.
139. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long term treatment of transsexuals with cross sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):19–25.
140. Prior JC, Vigna YM, Watson D. Spironolactone with physiological female steroids for presurgical therapy of male to female

- transsexualism. *Arch Sex Behav.* 1989;18(1):49–57.
141. Dittrich R, Binder H, Cupisti S, Hoffmann I, Beckmann MW, Mueller A. Endocrine treatment of male to female transsexuals using gonadotropin releasing hormone agonist. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(10):586–592.
142. Stripp B, Taylor AA, Bartter FC, Gillette JR, Loriaux DL, Easley R, Menard RH. Effect of spironolactone on sex hormones in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(4):777–781.
143. Levy J, Burshell A, Marbach M, Afflalo L, Glick SM. Interaction of spironolactone with oestradiol receptors in cytosol. *J Endocrinol.* 1980;84(3):371–379.
144. Wierckx K, Elaut E, Van Hoorde B, Heylens G, De Cuypere G, Monstrey S, Weyers S, Hoebeke P, T'Sjoen G. Sexual desire in trans persons: associations with sex reassignment treatment. *J Sex Med.* 2014;11(1):107–118.
145. Chiriaco G, Cauci S, Mazzon G, Trombetta C. An observational retrospective evaluation of 79 young men with long term adverse effects after use of finasteride against androgenetic alopecia. *Andrology.* 2016;4(2):245–250.
146. Gava G, Cerpolini S, Martelli V, Battista G, Seracchioli R, eriggio MC. Cyproterone acetate vs leuprolide acetate in combination with transdermal oestradiol in transwomen: a comparison of safety and effectiveness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 85(2):239–246.
147. Casper RF, Yen SS. Rapid absorption of micronized estradiol17 beta following sublingual administration. *Obstet Gynecol.* 1981; 57(1):62–64.
148. Price TM, Blauer KL, Hansen M, Stanczyk F, Lobo R, Bates GW. Single-dose pharmacokinetics of sublingual versus oral administration of micronized 17betaestradiol. *Obstet Gynecol.* 1997;89(3): 340–345.
149. Toorians AWFT, Thomassen MCLGD, Zweegman S, Magdeleyns EJP, Tans G, Gooren LJG, Rosing J. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12): 5723–5729.
150. Mepham N, Bouman WP, Arcelus J, Hayter M, Wylie KR. People with gender dysphoria who self-prescribe cross sex hormones: prevalence, sources, and side effects knowledge. *J Sex Med.* 2014; 11(12):2995–3001.
151. Richards C, Bouman WP, Seal L, Barker MJ, Nieder TO, T'Sjoen G. Nonbinary or genderqueer genders. *Int Rev Psychiatry.* 2016; 28(1):95–102.
152. Cosyns M, Van Borsel J, Wierckx K, Dedeker D, Van de Peer F, Daelman T, Laenen S, T'Sjoen G. Voice in female to male transsexual persons after long term androgen therapy. *Laryngoscope.* 2014;124(6):1409–1414.
153. Deuster D, Matulat P, Knief A, Zitzmann M, Rosslau K, Szukaj M, am Zehnhoff Dinnesen A, Schmidt CM. Voice deepening under testosterone treatment in female to male gender dysphoric individuals. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(4):959–965.
154. Lapauw B, Taes Y, Simoens S, Van Caenegem E, Weyers S, Goemaere S, Toye K, Kaufman JM, T'Sjoen GG. Body composition, volumetric and areal bone parameters in male to female transsexual persons. *Bone.* 2008;43(6):1016–1021.
155. Meyer III WJ, Webb A, Stuart CA, Finkelstein JW, Lawrence B, Walker PA. Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study. *Arch Sex Behav.* 1986;15(2): 121–138.
156. Asscheman H, Gooren LJ, Assies J, Smits JP, de Slegte R. Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone treated male to female transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28(6):583–588.
157. Gooren LJ, HarmsenLouman W, van Kessel H. Follow up of prolactin levels in long term oestrogen treated male to female transsexuals with regard to prolactinoma induction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985;22(2):201–207.
158. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, Haraldsen I, Fisher AD, Toye K, Kaufman JM, T'Sjoen G. Cross sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at shorttime follow up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *J Sex Med.* 2014;11(8):1999–2011.
159. Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, Huber JC, Tempfer CB. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross sex hormone therapy. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1267–1272.
160. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JMH, Gooren LJG, Asscheman H, Stehouwer CDA. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):550–553.
161. van Kesteren PJM, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJG. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(3): 337–343.
162. Wierckx K, Gooren L, T'Sjoen G. Clinical review: breast development in trans women receiving cross sex hormones. *J Sex Med.* 2014;11(5):1240–1247.
163. Bird D, Vowles K, Anthony PP. Spontaneous rupture of a liver cell adenoma after long term methyltestosterone: report of a case successfully treated by emergency right hepatic lobectomy. *Br J Surg.* 1979;66(3):212–213.
164. Westaby D, Ogle SJ, Paradinas FJ, Randell JB, Murray Lyon IM. Liver damage from long term methyltestosterone. *Lancet.* 1977; 2(8032):262–263.
165. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; a review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol.* 2015;2(2):55–60.
166. Roberts TK, Kraft CS, French D, Ji W, Wu AH, Tangpricha V, Fantz CR. Interpreting laboratory results in transgender patients on hormone therapy. *Am J Med.* 2014;127(2):159–162.
167. Vesper HW, Botelho JC, Wang Y. Challenges and improvements in testosterone and estradiol testing. *Asian J Androl.* 2014;16(2): 178–184.
168. Asscheman H, T'Sjoen G, Lemaire A, Mas M, Meriggio MC, Mueller A, Kuhn A, Dhejne C, MorelJournal N, Gooren LJ. Venous thromboembolism as a complication of cross sex hormone treatment of male to female transsexual subjects: a review. *Andrologia.* 2014;46(7):791–795.
169. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. Ddimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1059–1071.
170. Gooren LJ, Assies J, Asscheman H, de Slegte R, van Kessel H. Estrogen induced prolactinoma in a man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(2):444–446.
171. Kovacs K, Stefaneanu L, Ezzat S, Smyth HS. Prolactin producing pituitary adenoma in a male to female transsexual patient with protracted estrogen administration. A morphologic study. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118(5):562–565.
172. Serri O, Noiseux D, Robert F, Hardy J. Lactotroph hyperplasia in an estrogen treated male to female transsexual patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3177–3179.
173. Cunha FS, Domenice S, Câmara VL, Sircili MH, Gooren LJ, Mendonça BB, Costa EM. Diagnosis of prolactinoma in two male to female transsexual subjects following high dose cross sex hormone therapy. *Andrologia.* 2015;47(6):680–684.
174. Nota NM, Dekker MJH, Klaver M, Wiepjes CM, van Trotsenburg MA, Heijboer AC, den Heijer M. Prolactin levels during short and long term cross sex hormone treatment: an observational study in transgender persons. *Andrologia.* 2017;49(6).
175. Bunck MC, Debono M, Giltay EJ, Verheijen AT, Diamant M, Gooren LJ. Autonomous prolactin secretion in two male to female transgender patients using conventional oestrogen dosages. *BMJ Case Rep.* 2009;2009:bcr0220091589.

176. Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and metaanalyses. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(1):1–10.
177. Berra M, Armillotta F, D'Emidio L, Costantino A, Martorana G, Pelusi G, Meriggiola MC. Testosterone decreases adiponectin levels in female to male transsexuals. *Asian J Androl*. 2006;8(6): 725–729.
178. Elbers JMH, Giltay EJ, Teerlink T, Scheffer PG, Asscheman H, Seidell JC, Gooren LJG. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(5):562–571.
179. Giltay EJ, Lambert J, Gooren LJG, Elbers JMH, Steyn M, Stehouwer CDA. Sex steroids, insulin, and arterial stiffness in women and men. *Hypertension*. 1999;34(4 Pt 1):590–597.
180. Polderman KH, Gooren LJ, Asscheman H, Bakker A, Heine RJ. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):265–271.
181. Maraka S. Effect of sex steroids on lipids, venous thromboembolism, cardiovascular disease and mortality in transgender individuals: a systematic review and metaanalysis. Available at: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2016.RE.15.FRI136>. Accessed 3 July 2017.
182. Meriggiola MC, Armillotta F, Costantino A, Altieri P, Saad F, Kalhorn T, Perrone AM, Ghi T, Pelusi C, Pelusi G. Effects of testosterone undecanoate administered alone or in combination with letrozole or dutasteride in female to male transsexuals. *J Sex Med*. 2008;5(10):2442–2453.
183. Giltay EJ, Toorians AW, Sarabdjitsingh AR, de Vries NA, Gooren LJ. Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen induced baldness in female to male transsexuals. *J Endocrinol*. 2004;180(1):107–112.
184. Giltay EJ, Verhoef P, Gooren LJG, Geleijnse JM, Schouten EG, Stehouwer CDA. Oral and transdermal estrogens both lower plasma total homocysteine in male to female transsexuals. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):139–146.
185. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle aged and older men: a metaanalysis of randomized, placebo controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(11):1451–1457.
186. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–2497.
187. Murad MH, Elamin MB, Garcia MZ, Mullan RJ, Murad A, Erwin PJ, Montori VM. Hormonal therapy and sex reassignment: a systematic review and metaanalysis of quality of life and psychosocial outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2): 214–231.
188. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Schreiner T, Vandewalle S, Toye K, Lapauw B, Kaufman JM, T'Sjoen G. Body composition, bone turnover, and bone mass in trans men during testosterone treatment: 1year follow up data from a prospective case-controlled study (ENIGI). *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2): 163–171.
189. Turner A, Chen TC, Barber TW, Malabanan AO, Holick MF, Tangpricha V. Testosterone increases bone mineral density in female to male transsexuals: a case series of 15 subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(5):560–566.
190. van Kesteren P, Lips P, Gooren LJG, Asscheman H, Megens J. Long term follow up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(3):347–354.
191. Van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, Vandewalle S, Toye K, Kaufman JM, Schreiner T, Haraldsen I, T'Sjoen G. Low bone mass is prevalent in male to female transsexual persons before the start of cross sex hormonal therapy and gonadectomy. *Bone*. 2013;54(1):92–97.
192. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Felson DT. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med*. 2000;133(12):951–963.
193. Gennari L, Khosla S, Bilezikian JP. Estrogen and fracture risk in men. *J Bone Miner Res*. 2008;23(10):1548–1551.
194. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2266–2274.
195. Mueller A, Dittrich R, Binder H, Kuehnel W, Maltaris T, Hoffmann I, Beckmann MW. High dose estrogen treatment increases bone mineral density in male to female transsexuals receiving gonadotropin releasing hormone agonist in the absence of testosterone. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):107–113.
196. Ruetsche AG, Kneubuehl R, Birkhaeuser MH, Lippuner K. Cortical and trabecular bone mineral density in transsexuals after long term cross sex hormonal treatment: a cross sectional study. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):791–798.
197. Ganly I, Taylor EW. Breast cancer in a transsexual man receiving hormone replacement therapy. *Br J Surg*. 1995;82(3):341.
198. Pritchard TJ, Pankowsky DA, Crowe JP, Abdul Karim FW. Breast cancer in a male to female transsexual. A case report. *JAMA*. 1988;259(15):2278–2280.
199. Symmers WS. Carcinoma of breast in transsexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sex characteristics. *BMJ*. 1968;2(5597):83–85.
200. Brown GR. Breast cancer in transgender veterans: a ten case series. *LGBT Health*. 2015;2(1):77–80.
201. Shao T, Grossbard ML, Klein P. Breast cancer in female to male transsexuals: two cases with a review of physiology and management. *Clin Breast Cancer*. 2011;11(6):417–419.
202. Nikolic DV, Djordjevic ML, Granic M, Nikolic AT, Stanimirovic VV, Zdravkovic D, Jelic S. Importance of revealing a rare case of breast cancer in a female to male transsexual after bilateral mastectomy. *World J Surg Oncol*. 2012;10:280.
203. Bösze P, Tóth A, Török M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2006;355(24): 2599–2600.
204. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):239–246.
205. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(1):11–25, quiz 49–50.
206. Wilson JD, Roehrborn C. Long term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12): 4324–4331.
207. van Kesteren P, Meinhardt W, van der Valk P, Geldof A, Megens J, Gooren L. Effects of estrogens only on the prostates of aging men. *J Urol*. 1996;156(4):1349–1353.
208. Brown JA, Wilson TM. Benign prostatic hyperplasia requiring transurethral resection of the prostate in a 60yearold male to female transsexual. *Br J Urol*. 1997;80(6):956–957.
209. Casella R, Bubendorf L, Schaefer DJ, Bachmann A, Gasser TC, Sulser T. Does the prostate really need androgens to grow? Transurethral resection of the prostate in a male to female transsexual 25 years after sex changing operation. *Urol Int*. 2005;75(3):288–290.
210. Dorff TB, Shazer RL, Nepomuceno EM, Tucker SJ. Successful treatment of metastatic androgen independent prostate carcinoma in

- a transsexual patient. *Clin Genitourin Cancer*. 2007;5(5): 344–346.
211. Thurston AV. Carcinoma of the prostate in a transsexual. *Br J Urol*. 1994;73(2):217.
212. van Harst EP, Newling DW, Gooren LJ, Asscheman H, Prenger DM. Metastatic prostatic carcinoma in a male to female transsexual. *BJU Int*. 1998;81:776.
213. Turo R, Jallad S, Prescott S, Cross WR. Metastatic prostate cancer in transsexual diagnosed after three decades of estrogen therapy. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(7–8):E544–E546.
214. Miksad RA, Bublely G, Church P, Sanda M, Rofsky N, Kaplan I, Cooper A. Prostate cancer in a transgender woman 41 years after initiation of feminization. *JAMA*. 2006;296(19):2316–2317.
215. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157(2):120–134.
216. Futterweit W. Endocrine therapy of transsexualism and potential complications of long term treatment. *Arch Sex Behav*. 1998; 27(2):209–226.
217. Miller N, Be'dard YC, Cooter NB, Shaul DL. Histological changes in the genital tract in transsexual women following androgen therapy. *Histopathology*. 1986;10(7):661–669.
218. O'Hanlan KA, Dibble SL, Young Spint M. Total laparoscopic hysterectomy for female to male transsexuals. *Obstet Gynecol*. 2007;110(5):1096–1101.
219. Dizon DS, Tejada Berges T, Koelliker S, Steinhoff M, Granai CO. Ovarian cancer associated with testosterone supplementation in a female to male transsexual patient. *Gynecol Obstet Invest*. 2006; 62(4):226–228.
220. Hage JJ, Dekker JJML, Karim RB, Verheijen RHM, Bloemena E. Ovarian cancer in female to male transsexuals: report of two cases. *Gynecol Oncol*. 2000;76(3):413–415.
221. Mueller A, Gooren L. Hormone related tumors in transsexuals receiving treatment with cross sex hormones. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):197–202.
222. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen Kettenis P, DeCuypere G, Feldman J, Fraser L, Green J, Knudson G, Meyer WJ, Monstrey S, Adler RK, Brown GR, Devor AH, Ehrbar R, Ettner R, Eyller E, Garofalo R, Karasic DH, Lev AI, Mayer G, MeyerBahlburg H, Hall BP, Pfaefflin F, Rachlin K, Robinson B, Schechter LS, Tangpricha V, van Trotsenburg M, Vitale A, Winter S, Whittle S, Wylie KR, Zucker K. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender nonconforming people, version 7. *Int J Transgenderism*. 2012;13:165–232.
223. Colebunders B, D'Arpa S, Weijers S, Lumen N, Hoebeke P, Monstrey S. Female to male gender reassignment surgery. In: Ettner R, Monstrey S, Coleman E, eds. *Principles of Transgender Medicine and Surgery*. 2nd ed. New York, NY: Routledge Taylor & Francis Group; 2016:279–317.
224. Monstrey S, Hoebeke P, Dhont M, De Cuypere G, Rubens R, Moerman M, Hamdi M, Van Landuyt K, Blondeel P. Surgical therapy in transsexual patients: a multidisciplinary approach. *Acta Chir Belg*. 2001;101(5):200–209.
225. Selvaggi G, Ceulemans P, De Cuypere G, Van Landuyt K, Blondeel P, Hamdi M, Bowman C, Monstrey S. Gender identity disorder: general overview and surgical treatment for vaginoplasty in male to female transsexuals. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(6): 135e–145e.
226. Tugnet N, Goddard JC, Vickery RM, Khoosal D, Terry TR. Current management of male to female gender identity disorder in the UK. *Postgrad Med J*. 2007;83(984):638–642.
227. Horbach SER, Bouman MB, Smit JM, Özer M, Buncamper ME, Mullender MG. Outcome of vaginoplasty in male to female transsexuals: a systematic review of surgical techniques. *J Sex Med*. 2015;12(6):1499–1512.
228. Wroblewski P, Gustafsson J, Selvaggi G. Sex reassignment surgery for transsexuals. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013; 20(6):570–574.
229. Morrison SD, Satterwhite T, Grant DW, Kirby J, Laub DR, Sr, Van Maasdam J. Long term outcomes of rectosigmoid neo colporrhaphy in male to female gender reassignment surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(2):386–394.
230. Dessy LA, Mazzocchi M, Corrias F, Ceccarelli S, Marchese C, Scuderi N. The use of cultured autologous oral epithelial cells for vaginoplasty in male to female transsexuals: a feasibility, safety, and advantageousness clinical pilot study. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(1):158–161.
231. Li FY, Xu YS, Zhou CD, Zhou Y, Li SK, Li Q. Long term outcomes of vaginoplasty with autologous buccal mucosa. *Obstet Gynecol*. 2014;123(5):951–956.
232. Kanhai RC. Sensate vagina pedicled flap for male to female transsexuals: the experience in the first 50 patients. *Aesthetic Plast Surg*. 2016;40(2):284–287.
233. Straayer C. Transplants for transsexuals? Ambitions, concerns, ideology. Paper presented at: *Trans*Studies: An International Transdisciplinary Conference on Gender, Embodiment, and Sexuality*; 7–10 September 2016; University of Arizona, Tucson, AZ.
234. Bucci S, Mazzon G, Liguori G, Napoli R, Pavan N, Bormioli S, Ollandini G, De Concilio B, Trombetta C. Neovaginal prolapse in male to female transsexuals: an 18yearlong experience. *Biomed Res Int*. 2014;2014:240761.
235. Raigosa M, Avvedimento S, Yoon TS, Cruz Gimeno J, Rodriguez G, Fontdevila J. Male to female genital reassignment surgery: a retrospective review of surgical technique and complications in 60 patients. *J Sex Med*. 2015;12(8):1837–1845.
236. Green R. Sexual functioning in postoperative transsexuals: male to female and female to male. *Int J Impot Res*. 1998;10(Suppl 1): S22–S24.
237. Hess J, Rossi Neto R, Panic L, Rübhen H, Senf W. Satisfaction with male to female gender reassignment surgery. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(47):795–801.
238. Nygren U, Nordenskjöld A, Arver S, Sodersten M. Effects on voice fundamental frequency and satisfaction with voice in trans men during testosterone treatment—a longitudinal study. *J Voice*. 2016;30(6):766.e23766.e34.
239. Becking AG, Tuinzing DB, Hage JJ, Gooren LJG. Transgender feminization of the facial skeleton. *Clin Plast Surg*. 2007;34(3): 557–564.
240. Giraldo F, Esteva I, Bergero T, Cano G, González C, Salinas P, Rivada E, Lara JS, Soriguer F; Andalusia Gender Team. Corona glans clitoroplasty and urethropreputial vestibuloplasty in male to female transsexuals: the vulval aesthetic refinement by the Andalusia Gender Team. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(6): 1543–1550.
241. Goddard JC, Vickery RM, Terry TR. Development of feminizing genitoplasty for gender dysphoria. *J Sex Med*. 2007;4(4 Pt 1): 981–989.
242. Hage JJ, de Graaf FH, Bouman FG, Bloem JJAM. Sculpturing the glans in phalloplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1993;92(1):157–161, discussion 162.
243. Thiagaraj D, Gunasegaram R, Loganath A, Peh KL, Kottegoda SR, Ratnam SS. Histopathology of the testes from male transsexuals on oestrogen therapy. *Ann Acad Med Singapore*. 1987; 16(2):347–348.
244. Monstrey SJ, Ceulemans P, Hoebeke P. Sex reassignment surgery in the female to male transsexual. *Semin Plast Surg*. 2011;25(3): 229–244.
245. Perovic SV, Djinovic R, Bumbasirevic M, Djordjevic M, Vukovic P. Total phalloplasty using a musculocutaneous latissimus dorsi flap. *BJU Int*. 2007;100(4):899–905, discussion 905.
246. Vesely J, Hyza P, Ranno R, Cigna E, Monni N, Stupka I, Justan I, Dvorak Z, Novak P, Ranno S. New technique of total phalloplasty with reinnervated latissimus dorsi myocutaneous free flap in female to

- male transsexuals. *Ann Plast Surg.* 2007;58(5): 544–550.
247. Ranno R, Veselý J, Hýza P, Stupka I, Justan I, Dvorák Z, Monni N, Novák P, Ranno S. Neophalloplasty with reinnervated latissimus dorsi free flap: a functional study of a novel technique. *Acta Chir Plast.* 2007;49(1):3–7.
248. Garcia MM, Christopher NA, De Luca F, Spilotros M, Ralph DJ. Overall satisfaction, sexual function, and the durability of neophallus dimensions following staged female to male genital gender confirming surgery: the Institute of Urology, London U.K. experience. *Transl Androl Urol.* 2014;3(2):156–162.
249. Chen HC, Gedebo TM, Yazar S, Tang YB. Prefabrication of the free fibula osteocutaneous flap to create a functional human penis using a controlled fistula method. *J Reconstr Microsurg.* 2007; 23(3):151–154.
250. Hoebeke PB, Decaestecker K, Beysens M, Opdenakker Y, Lumen N, Monstrey SM. Erectile implants in female to male transsexuals: our experience in 129 patients. *Eur Urol.* 2010;57(2): 334–341.
251. Hage JJ. Metoidioplasty: an alternative phalloplasty technique in transsexuals. *Plast Reconstr Surg.* 1996;97(1):161–167.
252. Cohanadz S. Extensive metoidioplasty as a technique capable of creating a compatible analogue to a natural penis in female transsexuals. *Aesthetic Plast Surg.* 2016;40(1):130–138.
253. Selvaggi G, Hoebeke P, Ceulemans P, Hamdi M, Van Landuyt K, Blondeel P, De Cuypere G, Monstrey S. Scrotal reconstruction in female to male transsexuals: a novel scrotoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(6):1710–1718.
254. Bjerrome Ahlin H, Kölby L, Elander A, Selvaggi G. Improved results after implementation of the Ghent algorithm for subcutaneous mastectomy in female to male transsexuals. *J Plast Surg Hand Surg.* 2014;48(6):362–367.
255. Wolter A, Diedrichson J, Scholz T, Arens Landwehr A, Liebau J. Sexual reassignment surgery in female to male transsexuals: an algorithm for subcutaneous mastectomy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(2):184–191.
256. Richards C, Barrett J. The case for bilateral mastectomy and male chest contouring for the female to male transsexual. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95(2):93–95.
257. Sutcliffe PA, Dixon S, Akehurst RL, Wilkinson A, Shippam A, White S, Richards R, Caddy CM. Evaluation of surgical procedures for sex reassignment: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(3):294–306, discussion 306–308.
258. Selvaggi G, Elander A. Penile reconstruction/formation. *Curr Opin Urol.* 2008;18(6):589–597.
259. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, Johansson ALV, Långström N, Lande´n M. Long term follow up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden. *PLoS One.* 2011;6(2):e16885.
260. Kuhn A, Bodmer C, Stadlmayr W, Kuhn P, Mueller MD, Birkhäuser M. Quality of life 15 years after sex reassignment surgery for transsexualism. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1685–1689.e3.
261. Papadopulos NA, Lelle´ JD, Zavlin D, Herschbach P, Henrich G, Kovacs L, Ehrenberger B, Kluger AK, Machens HG, Schaff J. Quality of life and patient satisfaction following male to female sex reassignment surgery. *J Sex Med.* 2017;14(5):721–730.
262. Simonsen RK, Hald GM, Kristensen E, Giralaldi A. Long term follow up of individuals undergoing sex reassignment surgery: somatic morbidity and cause of death. *Sex Med.* 2016;4(1): e60–e68.
263. Djordjevic ML, Bizic MR, Duisin D, Bouman MB, Buncamper M. Reversal Surgery in regretful male to female transsexuals after sex reassignment surgery. *J Sex Med.* 2016;13(6):1000–1007.
264. Liberopoulos EN, Florentin M, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Compliance with lipid lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(6):717–725.
265. Forbes SS, Stephen WJ, Harper WL, Loeb M, Smith R, Christoffersen EP, McLean RF. Implementation of evidence based practices for surgical site infection prophylaxis: results of a pre and postintervention study. *J Am Coll Surg.* 2008;207(3): 336–341.
266. Davis PJ, Spady D, de Gara C, Forgie SE. Practices and attitudes of surgeons toward the prevention of surgical site infections: a provincial survey in Alberta, Canada. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(12):1164–1166.