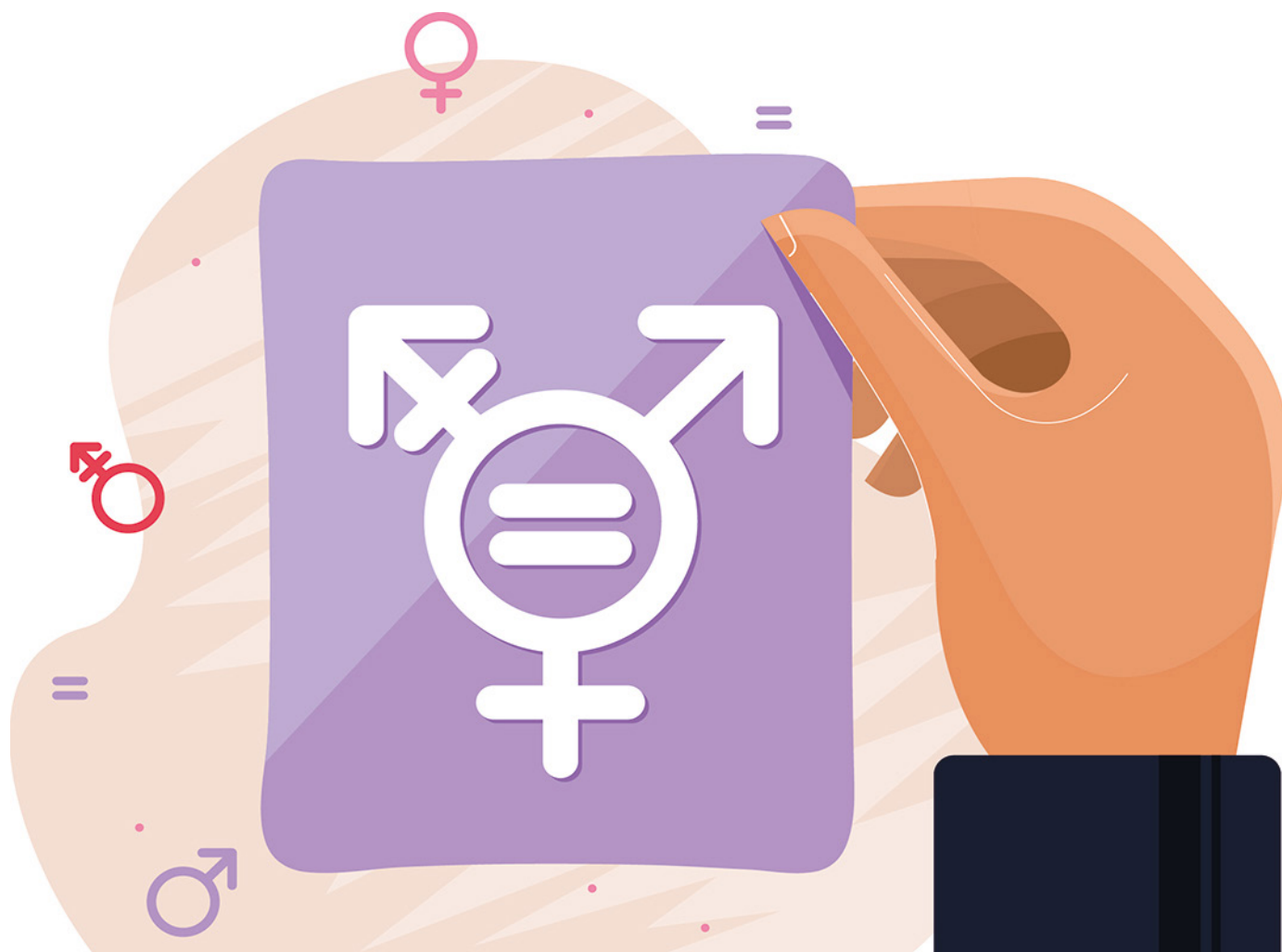




Dra. Noemí Brox Torrecilla.

Facultativo Especialista de Área en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Unidad de Intersexualidad y Transexualidad del Hospital Ramón y Cajal.



Diabetes mellitus tipo 1 y perspectiva de género

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, lo que conduce a una deficiencia absoluta de

insulina. Esta falta de insulina impide la adecuada utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, provocando hiperglucemia sostenida y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la DM1 se origina por una compleja interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales. La predisposición genética está fuertemente asociada a ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), especialmente los haplotipos HLA-DR3, DR4 y DQ8, que confieren un riesgo aumentado de desarrollar autoinmunidad pancreática. No obstante, la genética por sí sola no es suficiente: se requieren factores desencadenantes ambientales, como infecciones virales (enterovirus, coxsackie B, SARS-COV2), exposición precoz a proteínas lácteas, deficiencia de vitamina D o alteraciones en la microbiota intestinal. Algunos estudios han sugerido que los desencadenantes ambientales, incluido el estrés psicológico, pueden iniciar una respuesta autoinmune a las células β pancreáticas en individuos genéticamente predispuestos.

Conocemos que la incidencia de DM1 ha sufrido un aumento sostenido a nivel mundial, especialmente en población pediátrica y adolescente. Según datos de *International Diabetes Federation* (IDF) y del *Diabetes Atlas 2024*, se estima una incidencia global cercana a 15–20 casos por cada 100.000 habitantes por año, aunque con gran variabilidad geográfica.

DM1 Y SEXO

La DM1 muestra algunas diferencias relevantes según el sexo, tanto en su incidencia como en sus manifestaciones clínicas, inmunológicas y complicaciones:

Incidencia y susceptibilidad

La diabetes mellitus tipo 1 presenta una distribución desigual entre hombres y mujeres, dependiendo de la región geográfica y del contexto ambiental. En los países con alta incidencia de DM1, como los nórdicos o del norte de Europa, se ha observado una predominancia de casos en varones, mientras que en regiones con baja incidencia, como los países mediterráneos o asiáticos, la proporción tiende a equilibrarse o incluso a ser ligeramente superior en mujeres.

Este patrón sugiere que los factores ambientales (infecciones virales, exposición a vitamina D, latitud, dieta) interactúan con factores genéticos e inmunológicos de manera diferente en cada sexo.

Las diferencias en la susceptibilidad genética también son relevantes: los alelos HLA confieren distinto riesgo según el sexo, y ciertos genes ubicados en el cromosoma X pueden modular la respuesta inmunitaria, ofreciendo en las mujeres una mayor resistencia o, por el contrario, una respuesta autoinmune más intensa dependiendo del contexto.

Factores inmunológicos

Las mujeres presentan en general una mayor predisposición a las **enfermedades autoinmunes**, y la DM1 no es una excepción. Esta tendencia se explica por la influencia de las hormonas sexuales en la regulación inmunológica y por la doble dosis de genes inmunomoduladores en el cromosoma X, que pueden escapar a la inactivación y potenciar la reactividad del sistema inmune.

En la práctica, esto se traduce en una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes asociadas en mujeres con DM1, como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad celíaca, la anemia perniciosa o la insuficiencia suprarrenal autoinmune. Además, los títulos de autoanticuerpos frente a antígenos pancreáticos (anti-GAD65, anti-IA2, anti-ZnT8) suelen ser más altos y persistentes en mujeres.

Por el contrario, en los hombres se observa una respuesta inmune menos exuberante, pero con un inicio más abrupto de la destrucción de las células beta pancreáticas, lo que puede traducirse en una progresión más rápida hacia la insulinodependencia en algunos casos.

Edad de presentación

Existen también diferencias en el momento del debut de la enfermedad. Algunos estudios sugieren un debut ligeramente más temprano en la mujer que en el varón, especialmente durante la infancia o adolescencia temprana. En los varones, la DM1 suele aparecer más frecuentemente en la adolescencia tardía o al inicio de la adultez joven.

Estas diferencias pueden estar moduladas por los cambios hormonales de la pubertad, que influyen en la sensibilidad a la insulina y en la autoinmunidad. En mujeres, los picos de estrógenos y progesterona podrían actuar como desencadenantes inmunológicos en individuos genéticamente predispuestos. Asimismo, existen períodos »

EN LOS PAÍSES CON ALTA INCIDENCIA DE DM1, COMO LOS NÓRDICOS O DEL NORTE DE EUROPA, SE HA OBSERVADO UNA PREDOMINANCIA DE CASOS EN VARONES, MIENTRAS QUE EN REGIONES CON BAJA INCIDENCIA, COMO LOS PAÍSES MEDITERRÁNEOS O ASIÁTICOS, LA PROPORCIÓN TIENDE A EQUILIBRARSE O INCLUSO A SER LIGERAMENTE SUPERIOR EN MUJERES



» de vulnerabilidad específicos, como el posparto, donde se observa un riesgo aumentado de debut debido a la reactivación inmunológica tras la inmunosupresión fisiológica del embarazo.

Control metabólico y complicaciones

El sexo también influye en el control metabólico y en la evolución de las complicaciones crónicas. Diversos estudios han mostrado que las mujeres con DM1 presentan, de manera general, niveles de HbA1c más elevados que los varones, lo que podría reflejar diferencias en la adherencia terapéutica, en la percepción de la enfermedad o en la respuesta fisiológica a la insulina.

A pesar de tener peor control glucémico promedio, las mujeres suelen tener menor masa corporal y menor resistencia a la insulina, aunque esta ventaja puede

perderse tras la menopausia. Además, las mujeres postmenopáusicas con DM1 tienen un riesgo cardiovascular relativo mayor que los hombres con DM1, ya que la pérdida del efecto protector estrogénico se combina con la dislipemia y la inflamación crónica inducidas por la hiperglucemia.

En los hombres, el control metabólico tiende a ser más estable, pero con una mayor tendencia a desarrollar resistencia insulínica y sobrepeso en la edad adulta. También presentan más frecuentemente neuropatía periférica y retinopatía.

Por otro lado, las mujeres tienen mayor riesgo de cetoacidosis diabética (CAD), especialmente al diagnóstico o durante periodos de descompensación metabólica asociados a factores hormonales y psicosociales, incluido el embarazo.

Aspectos reproductivos

La DM1 tiene implicaciones específicas sobre la función reproductiva de ambos sexos.

En las mujeres, la hiperglucemia crónica puede alterar el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, produciendo irregularidades menstruales, retraso puberal o dismenorrea. El control glucémico deficiente se asocia a un mayor riesgo de infertilidad y a complicaciones durante el embarazo, como abortos espontáneos, malformaciones fetales o parto prematuro. El embarazo en mujeres con DM1 requiere una vigilancia estrecha, ya que el aumento de los requerimientos de insulina aumenta significativamente (fundamentalmente en el segundo trimestre) y el control metabólico debe ser óptimo para evitar complicaciones materno-fetales.

» En los varones, la DM1 prolongada puede provocar disfunción eréctil, alteraciones eyaculatorias y deterioro de la espermatogénesis, generalmente como consecuencia de la neuropatía autonómica y microangiopatía diabética. También se ha descrito una disminución de los niveles de testosterona en algunos pacientes, lo que contribuye a la fatiga, pérdida de masa muscular y menor calidad de vida.

Conclusión

Aunque la enfermedad puede afectar a ambos sexos, existen diferencias claras en la incidencia, las manifestaciones autoinmunes, el control metabólico y las complicaciones.

DM1 Y PERSONAS TRANSGÉNERO

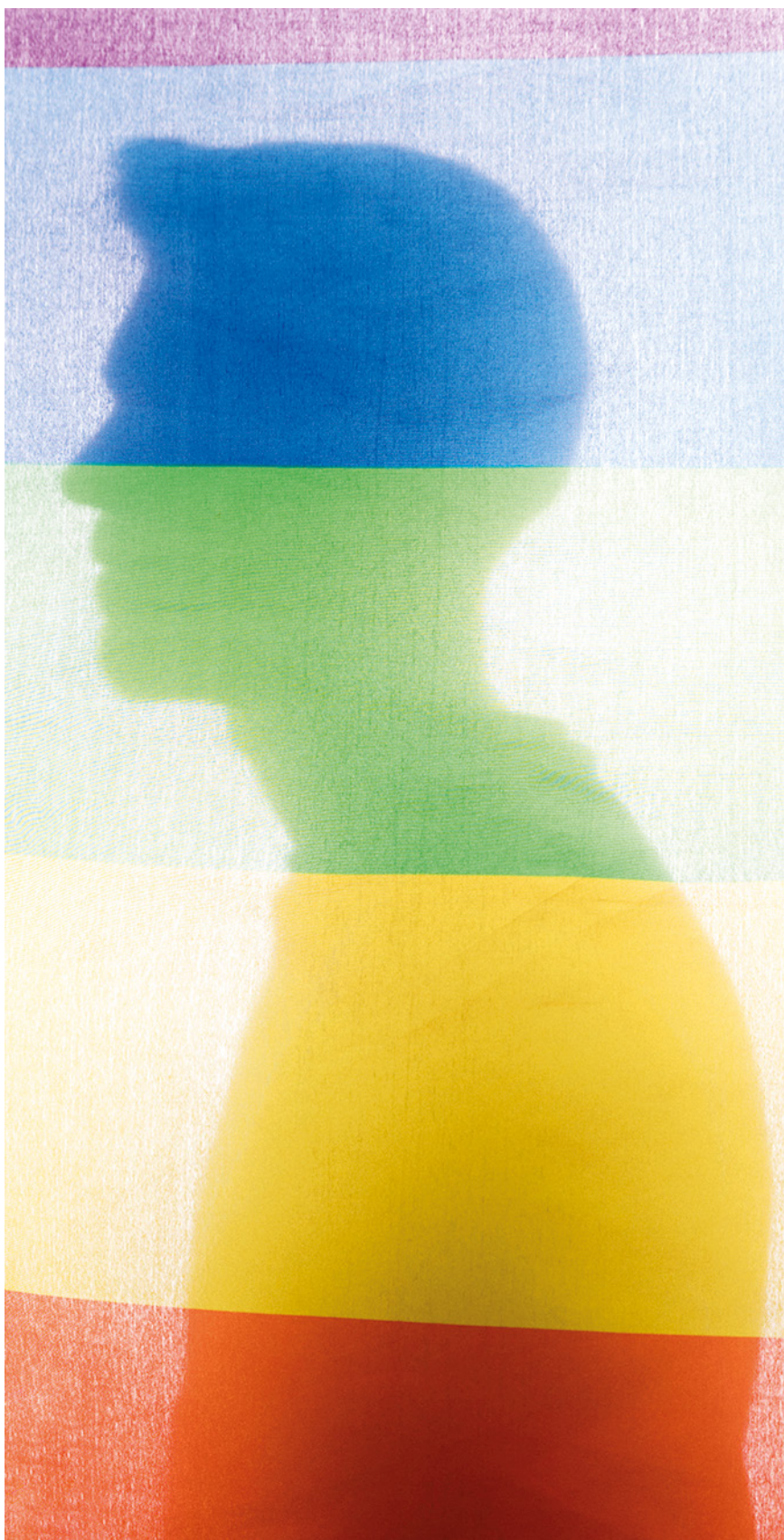
El término personas trans engloba a quienes tienen una identidad o expresión de género diferente al sexo asignado al nacer.

Durante los últimos 20 años, las estadísticas han mostrado un aumento notable en la prevalencia de personas que se identifican como trans o que buscan atención médica relacionada con la transición de género.

En estudios recientes realizados en países de ingresos altos, la prevalencia estimada oscila entre 0,3 % y 0,6 % de la población adulta, aunque las cifras varían ampliamente según los criterios de inclusión. En población joven, especialmente adolescentes, las cifras pueden superar el 1-2 %, reflejando un incremento sustancial respecto a décadas anteriores.

El incremento no se interpreta como un aumento “real” en la frecuencia biológica de identidades trans, sino como una mayor visibilidad y reconocimiento gracias a varios factores:

1. Mayor aceptación social y legal, que reduce el miedo a expresar la identidad de género.
2. Reformas diagnósticas: el cambio en los manuales clínicos (DSM-5, CIE-11) eliminó el enfoque patologizante de “trastorno de identidad de género” y lo reemplazó por un marco de “incongruencia de género”, más centrado en la vivencia personal.
3. Acceso ampliado a información y comuni-»





- » dades en línea, que facilita la identificación y apoyo entre pares.
- Mejoras en el acceso sanitario especializado, con unidades de referencia para terapia hormonal y acompañamiento psicológico.
 - Mayor sensibilización en el ámbito educativo y de salud mental, que promueve diagnósticos más tempranos y acompañamiento sin estigma.

La relación entre **DM1** y las personas transgénero es un tema emergente en la literatura médica, donde aún existen **pocos estudios sistemáticos**, pero **se están empezando a identificar factores clínicos, metabólicos y psicosociales que vinculan ambas realidades**.

El interés clínico en la intersección entre ambos grupos radica en que el manejo de una enfermedad metabólica crónica

como la DM1 debe adaptarse cuidadosamente en quienes reciben tratamiento hormonal con estrógenos o testosterona, ya que estas terapias influyen sobre la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico y el riesgo cardiovascular.

Incidencia y coexistencia

Actualmente, no existen datos que indiquen que las personas trans tengan una mayor incidencia de DM1 en comparación con la población cisgénero. Sin embargo, se ha observado que, dentro de la comunidad trans, las enfermedades autoinmunes en general (como tiroiditis autoinmune o lupus) pueden tener una frecuencia algo mayor, lo que sugiere posibles factores inmunológicos compartidos o mayor vigilancia diagnóstica.

En los registros clínicos de endocrinología, los casos de personas trans con DM1 son poco frecuentes, pero su número

ha ido en aumento debido al creciente acceso a la atención médica especializada y al reconocimiento de la diversidad de género en las bases de datos de salud.

Interacciones con la terapia hormonal

El punto más relevante de la relación entre DM1 y personas trans radica en los efectos metabólicos de la terapia hormonal de afirmación de género (THAG):

a) Personas trans femeninas (mujeres trans, asignadas varón al nacer).

El tratamiento con estrógenos (con o sin antiandrógenos) puede producir ligera disminución de la sensibilidad a la insulina y aumento de la resistencia periférica, especialmente con estrógenos orales. Este efecto es más leve que en la diabetes tipo 2, pero en personas con DM1 puede requerir ajustes en la dosis de insulina.

» Además, los estrógenos pueden modificar el perfil lipídico y aumentar el riesgo trombótico, lo que requiere control cuidadoso de glucemia, lípidos y presión arterial. Este efecto puede mitigarse con la vía transdérmica.

b) Personas trans masculinas (hombres trans, asignadas mujer al nacer).

El uso de testosterona tiende a aumentar la masa muscular y disminuir la grasa corporal, lo que a menudo mejora la sensibilidad a la insulina.

Sin embargo, también puede aumentar el hematocrito, modificar el perfil lipídico y generar un estado proinflamatorio leve.

En pacientes con DM1, el control glucémico suele mejorar o mantenerse estable tras iniciar la testosterona, aunque algunos reportan fluctuaciones glucémicas durante las primeras fases del tratamiento.

En ambos casos, la clave está en la monitorización estrecha y en el trabajo conjunto entre endocrinología general, endocrinología transgénero y el equipo de enfermería.

Factores psicosociales y adherencia terapéutica

Las personas trans con DM1 pueden enfrentarse a mayores dificultades en el autocontrol de la enfermedad debido a factores emocionales y sociales. La disforia de género, la ansiedad o la de-

presión asociadas al estigma pueden reducir la adherencia a la insulino terapia o al control glucémico.

Por otro lado, iniciar el proceso de afirmación de género suele mejorar el bienestar psicológico, lo que repercute positivamente en la autogestión del tratamiento para la diabetes.

La presencia de un equipo multidisciplinar sensible a la diversidad de género mejora la calidad de vida y el control metabólico en estos pacientes.

Perspectiva inmunológica (hipótesis en estudio)

Algunos autores han planteado una posible interacción entre las hormonas sexuales y la autoinmunidad, dado que los estrógenos y andrógenos modulan la respuesta inmune.

- Los estrógenos tienden a potenciar las respuestas autoinmunes, mientras que los andrógenos las atenúan.
- Esto ha llevado a hipotetizar que la terapia hormonal podría, en teoría, modular el riesgo o la evolución de enfermedades autoinmunes, incluida la DM1, aunque la evidencia actual es insuficiente para confirmarlo.

Hasta el momento, no existen estudios que demuestren que la terapia hormonal de afirmación de género desencadene o proteja frente a la DM1. **D**

CONCLUSIÓN

La relación entre diabetes tipo 1 y personas trans se basa principalmente en aspectos clínicos y metabólicos, más que en una mayor incidencia autoinmune. Las personas trans con DM1 requieren un manejo endocrinológico personalizado, ya que las terapias hormonales pueden modificar la sensibilidad a la insulina y el perfil cardiovascular.

Además, los factores psicosociales y de acceso a la atención médica son determinantes en el control glucémico y en la adherencia al tratamiento. La integración de la perspectiva de género en la atención de la diabetes es esencial para ofrecer una asistencia completa, inclusiva y basada en la evidencia científica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manicardi V, Russo G, Napoli A, Torlone E, Li Volsi P, Giorda CB, Musacchio N, Nicolucci A, Suraci C, Lucisano G, Rossi MC; AMD Annals Study Group. Gender-Disparities in Adults with Type 1 Diabetes: More Than a Quality of Care Issue. A Cross-Sectional Observational Study from the AMD Annals Initiative. *PLoS One*. 2016 Oct 3;11(10):e0162960. doi: 10.1371/journal.pone.0162960. PMID: 27695110; PMCID: PMC5047461.
2. Dei Cas A, Aldigeri R, Mantovani A, Masulli M, Palmisano L, Cavalot F, Bonomo K, Baroni MG, Cossu E, Cavallo G, Cimini FA, Buzzetti R, Mignogna C, Leonetti F, Bacci S, Trevisan R, Morieri ML, Pollis RM, Targher G, Vigili de Kreutzenberg S. Sex Differences in Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Estimation in Patients With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Aug 18;108(9):e789-e798. doi: 10.1210/clinem/dgad127. PMID: 36881927.
3. Viral N, Shah, Mengdi Wu, Sarit Polsky, Janet K. Snell-Bergeon, Jennifer L. Sherr, Eda Cengiz, Linda A. DiMeglio, Rodica Pop-Busui, Kara Mizokami-Stout, Nicole C. Foster, Roy W. Beck. Gender differences in diabetes self-care in adults with type 1 diabetes: Findings from the T1D Exchange clinic registry, *Journal of Diabetes and its Complications*, Volume 32, Issue 10, 2018, Pages 961-965, ISSN 1056-8727, <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.08.009>.
4. de Vries SAG, Verheugt CL, Mul D, Nieuwdorp M, Sas TCJ. Do sex differences in paediatric type 1 diabetes care exist? A systematic review. *Diabetologia*. 2023 Apr;66(4):618-630. doi: 10.1007/s00125-022-05866-4. Epub 2023 Jan 26. PMID: 36700969; PMCID: PMC9947056.
5. van Velzen D, Wiepjes C, Nota N, van Raalte D, de Mutsert R, Simsek S, den Heijer M. Incident Diabetes Risk Is Not Increased in Transgender Individuals Using Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Apr 19;107(5):e2000-e2007. doi: 10.1210/clinem/dgab934. PMID: 34971391; PMCID: PMC9016430.
6. Shadid S, Abosi-Apeadu K, De Maertelaere AS, Defreyne J, Veldeman L, Holst JJ, Lapauw B, Vilsbøll T, T'Sjoen G. Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy on Insulin Sensitivity and Incretin Responses in Transgender People. *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):411-417. doi: 10.2337/dc19-1061. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31740479.
7. Panday P, Ejaz S, Gurugubelli S, Prathi SK, Palou Martinez Y, Arrey Agbor DB, Nath TS. Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in Transgender Individuals Undergoing Gender Affirming Hormonal Therapy: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Apr 12;16(4):e58137. doi: 10.7759/cureus.58137. PMID: 38738018; PMCID: PMC11088936.