

AVANCES RECIENTES EN LA CARACTERIZACIÓN DE LA DIABETES TIPO 1 Y LADA: HACIA UNA MEJOR COMPRENSIÓN DEL ESPECTRO AUTOINMUNE

ANTONELLA PACINI¹, JULIA I. SIDOR¹, MARÍA BUREU^{1,2}, ROCÍO STAMPONE¹, JAVIER CHIARPENELLO³, MELINA CASADO⁴, MARÍA ANA FINA⁵ Y SILVINA R. VILLAR^{1,2}

1Instituto de Inmunología Clínica y Experimental Rosario (IDICER-CONICET-UNR), Rosario, Santa Fe, Argentina. 2Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina. 3 Jefe Servicio de endocrinología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina. 4Consultorio Privado CAMI, Rosario. 5Instituto de Diabetes, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Resumen

La diabetes autoinmune es una enfermedad caracterizada por la destrucción progresiva de las células β pancreáticas, lo que conlleva una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Esta respuesta es promovida principalmente por linfocitos T autorreactivos, cuya activación y expansión están influenciadas por factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

Dentro del espectro de la diabetes autoinmune se reconocen dos formas clínicas principales: la diabetes tipo 1 (DBT-1), de inicio predominantemente en la infancia y curso rápidamente progresivo, y la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), que se manifiesta en etapas más tardías de la vida y presenta una evolución más lenta. Si bien ambas entidades comparten mecanismos patogénicos comunes, difieren en aspectos clínicos, inmunogenéticos y en la cinética de la destrucción de las células β .

La activación temprana del sistema inmune innato genera un microambiente proinflamatorio favoreciendo la ruptura de la tolerancia inmunológica y la activación de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ autorreactivos. Diversos subtipos de linfocitos T $CD4^+$, participan de manera diferencial en la inmunopatogénesis de estas entidades, modulando tanto la respuesta celular como humoral. Sin embargo, el papel específico de estas poblaciones en LADA permanece aún poco explorado, representando una brecha de conocimiento relevante. Desde el punto de vista genético, los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), confieren la mayor parte del riesgo hereditario, aunque variantes no-HLA también se asocian con la susceptibilidad y la progresión de la enfermedad. Por otro lado, factores ambientales pueden actuar como desencadenantes en individuos genéticamente predispuestos. Pese a los avances en la terapia con insulina exógena y en el monitoreo glucémico, una proporción considerable de pacientes no alcanza los objetivos terapéuticos óptimos, incrementando el riesgo de complicaciones crónicas. En este escenario, la búsqueda de inmunoterapias específicas que apunten a preservar la masa funcional de células β y a modular la respuesta inmune representa una estrategia promisoriosa.

El objetivo de esta revisión es ofrecer una actualización integral sobre los mecanismos inmunológicos, genéticos y ambientales implicados en la patogénesis de la DBT-1 y LADA, así como destacar las similitudes y diferencias entre ambas formas clínicas, con énfasis en las brechas actuales de conocimiento y en las perspectivas terapéuticas emergentes.

Palabras claves: Diabetes autoinmune, diabetes tipo 1, diabetes autoinmune latente de la edad adulta, inmunidad innata, inmunidad adaptativa, linfocitos T autoreactivos, factores ambientales, factores genéticos.

* Dirección de correo electrónico: villar@idicer-conicet.gob.ar o villar_silvina@hotmail.com

RECENT ADVANCES IN THE CHARACTERIZATION OF TYPE 1 DIABETES AND LADA: TOWARDS A BETTER UNDERSTANDING OF THE AUTOIMMUNE SPECTRUM

Summary

Autoimmune diabetes is a disease characterized by progressive destruction of pancreatic β -cells, leading to a relative or absolute deficiency of insulin. This response is promoted by autoreactive T lymphocytes, whose activation and expansion are influenced by genetic, immunological and environmental factors.

Within the spectrum of autoimmune diabetes, two main clinical forms are recognized: Type 1 diabetes (DBT-1) has predominantly childhood onset and rapid progression, while latent autoimmune diabetes in adults (LADA) manifests in later stages of life and progresses slowly. Both entities share common pathogenic mechanisms but differ in clinical and immunogenetic aspects and the kinetics of β -cell destruction.

Early activation of the innate immune system results in a proinflammatory environment that promotes the breakdown of immunological tolerance and the activation of autoreactive $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocytes. Distinct subsets of $CD4^+$ T lymphocytes differentially participate in the immunopathogenesis of these entities, modulating both cellular and humoral immune responses. However, the specific role of these populations in LADA remains unexplored, representing a significant knowledge gap.

From a genetic perspective, major histocompatibility complex alleles (MHC) constitute the main component of the hereditary risk, while non-MHC variants have also been associated with susceptibility and disease progression. However, environmental factors can act as triggers in genetically predisposed individuals.

Despite advances in exogenous insulin therapy and glycemic monitoring, most patients do not reach optimal treatment goals, increasing the risk of chronic complications. In this scenario, specific immunotherapies aimed at preserving functional β -cell mass and modulating the immune response represent promising strategies.

The objective of this review is to provide a comprehensive update on the immunological, genetic and environmental mechanisms involved in the pathogenesis of DBT-1 and LADA. It also highlights similarities and differences between these two clinical forms, emphasizing existing knowledge gaps and emerging therapeutic approaches.

Keywords: *Autoimmune diabetes, type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults, innate immunity, adaptive immunity, autoreactive T lymphocytes, environmental factors, genetic factors.*

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia crónica, resultado de defectos en la secreción y/o acción de la insulina, lo que conlleva alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas.^{1,2} Si bien la hiperglucemia constituye el rasgo común a todas sus formas, los mecanismos etiopatogénicos, la historia natural y las estrategias terapéuticas varían ampliamente entre los distintos subtipos. Estas diferencias han convertido a la diabetes en una de las enfermedades más estudiadas en la historia de la medicina.

El término “diabetes” fue introducido por Areteo de Capadocia (129–199 d.C.) a partir de la palabra griega διαβήτης, que significa “pasar a través”, en referencia a la poliuria característica. En Europa, la enfermedad

permaneció relativamente ignorada hasta el siglo XVII, cuando Thomas Willis (1621–1675), destacado anatomista y neurólogo inglés, propuso que el origen del cuadro se encontraba en la sangre y no en los riñones, como se creía entonces.³ Fue él quien añadió el término “mellitus” —del latín *mel*, “miel”— al describir la orina de los pacientes “dulce como si estuviera impregnada de miel o azúcar”: *quasi melle aut saccharo imbuta, mire dulcescebat*.⁴ En ese período, las estrategias terapéuticas se centraban en el control dietético, bajo la idea de que los pacientes diabéticos debían consumir porciones adicionales de alimento para contrarrestar su deterioro metabólico y endocrino.

Estas concepciones tempranas contrastan marcadamente con la visión actual de la enfermedad, que se consolidó a partir de hallazgos fisiológicos y patológicos

fundamentales producidos entre fines del siglo XIX y comienzos del XX. Entre los protagonistas de este avance se encuentran Paul Langerhans, Oskar Minkowski, Frederick Banting y Charles Best, estos dos últimos galardonados con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1923 por el descubrimiento de la insulina, un hito que transformó radicalmente la comprensión y el tratamiento de la diabetes.⁵

En la actualidad, la diabetes se define a partir de un enfoque integrador que considera su fenotipo clínico, antecedentes históricos, genotipo y factores ambientales. Este marco permite su clasificación en diabetes tipo 1 (DBT-1), diabetes tipo 2 (DBT-2), diabetes monogénica, diabetes gestacional (GDM) y otras formas específicas de la enfermedad (Tabla 1).⁶

Adaptado de American Diabetes Association Professional Practice Committee 2023.

El objetivo de esta revisión es ofrecer una actualización integral y crítica del conocimiento actual sobre DBT-1 y la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), a partir de los hallazgos más significativos de los últimos años. Se busca así contribuir a una caracterización más precisa y una diferenciación más clara de estas entidades dentro del espectro de la diabetes autoinmune (DBT), lo que resulta fundamental para mejorar el diagnóstico, el enfoque terapéutico y el pronóstico de los pacientes que presentan estas patologías.

DIABETES AUTOINMUNE

La DBT es un trastorno autoinmunitario mediado por células del sistema inmune (SI), específicamente los linfocitos T (LT), que atacan y destruyen los islotes β pancreáticos provocando disminución o ausencia de la producción de insulina.⁷ La interacción entre el SI y las células endocrinas del páncreas es crítica tanto en el inicio como en la progresión de la enfermedad. Si bien la función principal del SI es proporcionar protección contra los microorganismos patógenos, en determinadas circunstancias, también se desencadena su reactividad ante el propio tejido. En situaciones donde esta respuesta se desregula con pérdida de tolerancia, la autorreactividad pasa a ser una amenaza dando lugar al inicio de procesos patológicos autoinmunes.

Dentro del espectro de la DBT, ésta comprende dos formas distintas: una diagnosticada con predominio en la infancia, caracterizada por una progresión rápida y con un fuerte componente de riesgo genético, llamada DBT-1; la otra, que se manifiesta en un rango etario mayor, con una progresión lenta, conocida como LADA.⁷ Tanto la Asociación Americana de Diabetes (ADA) como la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran al LADA como parte de la DBT-1 y no la clasifican como una entidad independiente. Una característica distintiva de LADA es la lenta progresión de la pérdida de células β , lo que permite un período de independencia de insulina más prolongado en com-

Tabla 1. Clasificación de la diabetes mellitus

Tipo de diabetes		Subtipos/Descripción
1.	Diabetes tipo 1	a. Mediada por mecanismos inmunes. b. idiopática
2.	Diabetes tipo 2	-
3.	Diabetes gestacional (GDM)	-
4.	Otros tipos específicos de diabetes	a. Defectos genéticos en la función de la célula β . b. Defectos genéticos en la acción de la insulina. c. Enfermedades del páncreas exocrino. d. Endocrinopatías. e. Diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas. f. Infecciones. g. Formas infrecuentes de diabetes inmunomediada. h. Síndromes genéticos asociados a diabetes

paración con la DBT-1 clásica, donde la necesidad de insulina suele surgir dentro de los primeros seis meses posteriores al diagnóstico.^{7,8}

A su vez, LADA suele ser erróneamente diagnosticada como DBT-2 debido a que ambas pueden presentarse en adultos y sin requerimiento inmediato de insulina. Sin embargo, a diferencia de la DBT-2, que es una enfermedad metabólica caracterizada por resistencia a la insulina y disfunción progresiva de las células β en un contexto no autoinmune, la LADA tiene un componente autoinmune evidenciado por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de los islotes pancreáticos. Esta superposición clínica puede retrasar el diagnóstico correcto y, en consecuencia, impactar negativamente en el abordaje terapéutico y la evolución de la enfermedad.⁹

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes está experimentando un aumento significativo a nivel global, alcanzando proporciones alarmantes. Según los estudios disponibles, la prevalencia mundial de la enfermedad está en camino de llegar a niveles epidémicos, con una proyección global del 10,4% para 2040 y 5 millones de muertes reportadas hasta 2015 (10). Por su parte, el Atlas de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) estima que alrededor del 10% de la población adulta mundial (entre 20 y 79 años) vive con diabetes, y más del 75% de los casos se concentran en países de ingresos bajos y medianos. En 2021, esta entidad reportó aproximadamente 6,7 millones de muertes relacionadas con la diabetes, lo que equivale a una persona fallecida cada cinco segundos.

Aunque la DBT-1 constituye únicamente entre el 4% y el 10% del total de pacientes con diabetes se caracteriza por una etiología genética más marcada¹¹ y una notable variación en su prevalencia entre distintas regiones del mundo.¹² En 2013, las estimaciones globales indicaban la presencia de aproximadamente 500.000 niños menores de 15 años con DBT-1, concentrándose las mayores poblaciones en Europa, América del Norte y Australia.^{12,13} Además, la IDF estima que para este año habrá 9,15 millones de adultos viviendo con esta enfermedad, de los cuales 1,1 millones tendrán más de 60 años. Esta cifra incluye aproximadamente 655.000 personas entre 60 y 69 años, 325.000 entre 70 y 79 años, y 81.000 mayores de 80 años.¹⁴ Para el año 2040, se proyecta que la prevalencia global de DBT-1 aumente a entre 13,5 y 17,4 millones

de casos, lo que representaría un incremento del 60% al 107% respecto a 2021, con el mayor crecimiento relativo observado en países de ingresos bajos y medianos.¹⁵

Por otro lado, LADA representa el 10% del total de casos de diabetes.^{16,17} Durante las últimas dos décadas, varios estudios multicéntricos de gran escala han evaluado la prevalencia global de LADA. Esta entidad constituye la forma más frecuente de diabetes autoinmune diagnosticada en adultos, con una prevalencia entre 3,3 y 12,2 veces mayor que la DBT-1 de inicio en la adultez. Su frecuencia varía notablemente entre distintos grupos étnicos, con un rango que va del 1,5% al 14,2% en individuos con un fenotipo clínico compatible con DBT-2.¹⁸ A pesar de la heterogeneidad en los criterios diagnósticos y en los tipos de autoanticuerpos empleados, se ha observado una mayor prevalencia de autoanticuerpos en pacientes de origen caucásico en comparación con poblaciones asiáticas.¹⁹ Un metaanálisis que incluyó un total de 51.725 personas con diabetes estimó una prevalencia global agrupada de LADA del 8,9%, con valores que oscilaron entre el 2,3% en Emiratos Árabes Unidos y el 18,9% en Bahrein. El análisis por subgrupos geográficos, según las regiones definidas por la IDF, mostró una mayor prevalencia en América del Norte (13,5%), seguida por Medio Oriente y África del Norte (9,5%), África subsahariana (9,4%), Asia Sudoriental (9,2%), Pacífico Occidental (8,3%) y Europa, que presentó la prevalencia más baja (7,0%).²⁰ Por otra parte, la prevalencia de LADA en China es del 5,7%,²¹ mientras que Corea varía entre 4,4%- 5,3%.²² En India, algunos estudios reportaron unas cifras tan bajas como 2,6%.^{23,24} Además, otro metaanálisis reveló que la prevalencia de LADA varía entre distintas poblaciones, siendo las tasas más altas observadas en América del Norte (15%) y en el sudeste asiático (12%).²⁵

Hasta la fecha, no se han identificado estudios que evalúen la prevalencia de DBT-1 y LADA en América Latina, y en particular en Argentina. Esta ausencia de datos epidemiológicos representa una brecha significativa en el conocimiento actual, resaltando la necesidad urgente de investigaciones que aborden esta temática. La realización de estudios regionales permitiría una mejor caracterización de la LADA en nuestras poblaciones, facilitando el desarrollo de estrategias de diagnóstico y tratamiento más efectivas y adaptadas a las realidades locales.

CRITERIOS DIAGNÓSTICO

El fenotipo clínico del LADA presenta características superpuestas con las de la DBT-1 y DBT-2, lo que ha dificultado su reconocimiento como una entidad diferenciada. En este contexto, resulta fundamental establecer criterios diagnósticos específicos que permitan distinguir adecuadamente al LADA de la DBT-2, ya que históricamente ha sido subdiagnosticado o erróneamente clasificado como tal, con implicancias directas en el abordaje terapéutico y en la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico de la DBT se basa en los criterios establecidos por la ADA,⁷ que incluyen:

1. Presencia de al menos un autoanticuerpo dirigido contra los islotes pancreáticos.
2. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol).
3. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L).
4. Glucemia plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT).
5. En individuos con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L).

La principal diferencia entre la DBT-1 y LADA radica en la edad de presentación y en el intervalo hasta la necesidad de insulino terapia. La DBT-1 suele diagnosticarse predominantemente en la infancia, y los pacientes requie-

ren insulino terapia desde el momento del diagnóstico. En contraste, la LADA se manifiesta en la edad adulta, y el período libre de insulina suele ser considerablemente más prolongado.⁷ Una definición más amplia de LADA incluye a aquellos pacientes adultos que no requieren tratamiento con insulina durante los primeros seis meses posteriores al diagnóstico y que presentan positividad para al menos un autoanticuerpo dirigido contra los islotes pancreáticos, independientemente de su título, número o especificidad epítópica. Esta definición refleja la marcada heterogeneidad clínica e inmunológica que caracteriza a esta entidad.

En la Tabla 2 se resumen las principales características clínicas diferenciales entre la LADA y la DBT-1.

PATOGÉNESIS

La DBT es una enfermedad mediada por células del SI que culmina en la destrucción progresiva de las células β pancreáticas productoras de insulina, con la consiguiente pérdida de la homeostasis glucémica. Su patogenia implica una interacción compleja entre predisposición genética, factores ambientales y una respuesta inmunológica disfuncional que involucra tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa (Figura N°1).²⁶

Factores inmunológicos

Inmunidad Innata

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa del organismo frente a agresiones externas o al-

Tabla 2. Diferencias en características clínicas y genéticas entre DBT-1 y LADA. *Adaptado de Buzzetti R. et al. 2017.*

Característica	DBT-1	LADA
Edad al diagnóstico	Infancia a la adolescencia y rara vez en la edad adulta	> 30 años
Comienzo	Agudo	Rara vez agudo
Número de autoanticuerpos	Considerablemente aumentado	Aumentado
Cetosis	Frecuente	Raro
Insulino resistencia	Ningún cambio	Aumentada o ningún cambio
Función de la célula β	Severamente disminuida	Disminuida
Péptido - C	Muy bajo	Bajo
Insulino dependencia	Al inicio	>6 meses después del inicio
Índice de masa corporal	De bajo peso a normal	Normal a sobrepeso
Riesgo de síndrome metabólico	Ningún riesgo	Aumentado
Susceptibilidad HLA (antígeno leucocitario humano)	Severamente aumentado	Aumentado

teraciones internas. Se basa en mecanismos no específicos, de respuesta rápida, mediados por células como monocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y células Natural Killer (NK). Estas células reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o a daño celular (DAMPs) a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), como los receptores tipo Toll (TLRs). En la DBT-1, diversos estímulos ambientales, como infecciones virales o daño tisular, pueden activar estas vías, promoviendo un entorno proinflamatorio en el islote pancreático, generado por la producción de citoquinas proinflamatorias como interleucina (IL)-1 β , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón (IFN) tipo I.^{27,28} Este microambiente inflamatorio facilita la activación de células presentadoras de antígenos (CPA), lo que resulta fundamental para la subsiguiente activación de la inmunidad adaptativa.

Esta activación innata ha sido estudiada en DBT-1, mientras que, en LADA, aunque la progresión es más

lenta y menos inflamatoria que en DBT-1, estudios recientes sugieren un rol similar pero menos intenso del sistema inmune innato en las etapas iniciales. Esto podría explicar la producción de autoanticuerpos y la destrucción gradual de células β .⁹

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa es específica y posee memoria inmunológica. En la DBT-1, se ha demostrado que LT autorreactivos, reconocen antígenos derivados de las células β y desencadenan una respuesta citotóxica que lleva a su destrucción progresiva. Los LT CD8⁺ infiltrantes del islote tienen un papel central en el ataque directo a las células β , mientras que los LT CD4⁺ colaboran a través de la producción de citoquinas proinflamatorias y la activación de otras células efectoras. Además, los linfocitos B (LB) también participan como CPA y productoras de autoanticuerpos, los cuales representan marcadores diagnósticos y pronósticos en la enfermedad.²⁹

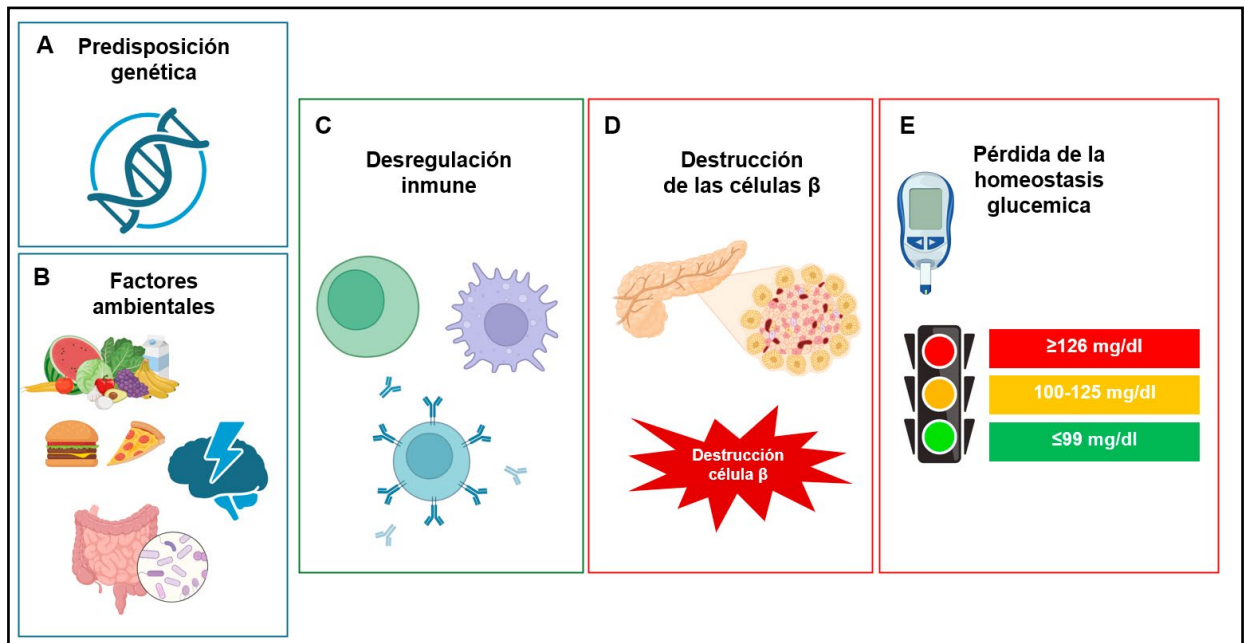


Figura 1. Mecanismos involucrados en el desarrollo de la diabetes autoinmune. La progresión hacia la diabetes autoinmune implica múltiples factores interrelacionados. (A) La predisposición genética establece una base de susceptibilidad. (B) Factores ambientales, como la dieta, infecciones virales o alteraciones en la microbiota intestinal, pueden actuar como desencadenantes. (C) Estos factores contribuyen a una disrupción en la regulación del sistema inmune, favoreciendo la activación de células inmunes autorreactivas. (D) Como consecuencia, se produce la destrucción progresiva de las células β pancreáticas productoras de insulina. (E) Esta pérdida funcional conduce a una alteración en la homeostasis glucémica, manifestada por hiperglucemia persistente.

La interacción entre la inmunidad innata y adaptativa es crítica en las fases iniciales del desarrollo de la DBT. La activación sostenida de ambas ramas inmunológicas promueve un proceso inflamatorio crónico y dirigido contra las células β , comprometiendo de forma irreversible la homeostasis glucémica. Comprender los mecanismos celulares y moleculares implicados en esta interacción es esencial para el diseño de estrategias terapéuticas dirigidas a frenar o revertir la autoinmunidad en la DBT.^{28,29}

Respuesta humoral

En el diagnóstico y pronóstico de la DBT, la aparición de autoanticuerpos contra los islotes β es de relevancia, siendo los de mayor importancia los: anticuerpos anti-islotes (ICA), anti-glutamato descarboxilasa 65 (GADA), anti-insulina (IAA), anti-tirosina fosfatasa IA-2 (IA-2A) y anti-proteína transportadora de zinc isoforma 8 (ZnT8A).³⁰ Tanto en LADA como en DBT-1, la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra la célula β y la actividad de LT autorreactivos, son marcadores distintivos del componente autoinmune de estos trastornos. LADA, al ser una forma autoinmune de diabetes, comparte los mismos autoanticuerpos que se identifican en la DBT-1. Varias investigaciones sugieren que el GADA es el anticuerpo más específico para LADA, además, con la presencia de otros autoanticuerpos adicionales al anterior, el diagnóstico es más certero.³¹

La formación de anticuerpos es un proceso mediado por los LB, que se activan tras reconocer un antígeno específico y recibir señales de colaboración por parte de LT helpers o cooperadoras (Th), en particular de la subpoblación T folicular helper (Tfh). Esta interacción tiene lugar en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios, donde los LB experimentan procesos de maduración por afinidad y cambio de isotipo, que culminan en su diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos de alta especificidad.

Cuando este mismo mecanismo se dirige erróneamente contra antígenos propios, debido a fallas en los mecanismos de tolerancia central o periférica, se generan autoanticuerpos. Este fenómeno contribuye a la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo la DBT-1 y LADA.³²

Las células Tfh constituyen una subpoblación especializada de LT CD4⁺, esenciales para el desarrollo de la respuesta humoral. Además de promover la diferenciación de LB en células plasmáticas, son fundamentales

para la formación y mantenimiento de los centros germinales. Allí, regulan procesos clave como la selección clonal, el cambio de isotipo y la generación de LB de memoria.³³⁻³⁵

Una activación anómala o sostenida de las células Tfh puede favorecer la producción de autoanticuerpos, contribuyendo así al desarrollo de autoinmunidad. En la DBT1 y en LADA, las Tfh desempeñan un rol relevante en la generación de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de las células β pancreáticas, como anticuerpos ICA, GADA, IAA, IA-2A y ZnT8A (30). Diversos estudios han demostrado un aumento en la frecuencia y/o activación de Tfh circulantes en pacientes con DBT-1, lo que se correlaciona con niveles elevados de autoanticuerpos.^{36,37} Esto sugiere que una alteración de la colaboración T-B puede contribuir a la ruptura de la tolerancia inmunológica y al establecimiento de una respuesta autoinmune sostenida. Aunque en LADA este mecanismo se encuentra menos caracterizado, se postula un funcionamiento similar, dado su perfil inmunológico intermedio entre la DBT-1 clásica y DBT-2.

La producción de anticuerpos en el entorno del centro germinal requiere una regulación precisa para evitar efectos indeseados como la generación de autoanticuerpos, la inflamación crónica, enfermedades autoinmunes sistémicas, respuestas alérgicas o neoplasias de LB. En este contexto, se ha identificado un subgrupo de LT reguladoras especializadas, denominadas células T foliculares reguladoras (Tfr). Estas células comparten características fenotípicas y funcionales tanto con las Tfh como con las LT reguladoras (Treg) convencionales, y se localizan en los centros germinales donde modulan la intensidad y duración de la respuesta humoral.

Las células Tfr ejercen su función inmunorreguladora controlando tanto la actividad de las Tfh como la expansión de clones B autorreactivos. Alteraciones en la frecuencia o función de estas células podrían facilitar respuestas autoinmunes inadecuadas. Por ello, se ha propuesto que las Tfr estarían implicadas en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes, incluida la DBT-1, al fallar en su capacidad de suprimir activamente las respuestas aberrantes en los centros germinales.³⁸

Si bien son menos conocidas, también se encuentran las células T citotóxicas foliculares (Tfc), las cuales, constituyen un subgrupo de LT CD8⁺ que fue descrito por primera vez por Quigley *et al.* en 2007.³⁹ Las alteraciones en la frecuencia, fenotipo y funciones de las células Tfc afectan la homeostasis inmune local, lo que

puede mediar la fisiopatología e influir en la gravedad de diversas enfermedades.⁴⁰ Las funciones de las células T_{fc} pueden agruparse en cuatro categorías principales: citotoxicidad, generación de memoria, facilitación del cambio de isotipo en LB, y potenciación de la función de LB.⁴⁰ En el contexto de enfermedades autoinmunes, se ha observado que las células T_{fc} pueden promover directamente el cambio de isotipo en LB y la producción de anticuerpos, o bien potenciar estas funciones de forma indirecta mediante la activación de células T_{fh} a través de citocinas. El aumento en la frecuencia de células T_{fc} en estas patologías se asocia con la ruptura de la tolerancia de los LB y con una producción exacerbada de autoanticuerpos.^{40,41}

En su conjunto, los LT foliculares descriptos (T_{fc}, T_{fh} y T_{fr}) son componentes fundamentales de la inmunidad humoral. Estas poblaciones celulares comparten ciertas similitudes y presentan diferencias importantes en términos de factores de transcripción, marcadores de superficie, producción de citocinas y actividad funcional. Mientras que las células T_{fc} derivan del linaje CD8⁺, las células T_{fh} y T_{fr} pertenecen al linaje CD4⁺. Tanto las T_{fc} como las T_{fr} participan en la regulación de las células T_{fh} y de los LB, aunque mediante mecanismos distintos. Las células T_{fc} ejercen su efecto regulador no solo a través de la eliminación de células T_{fh} y LB, sino también mediante la secreción de citocinas. Por otro lado, las células T_{fr} suprimen directamente a las T_{fh} y a los LB.^{40,41}

En la mayoría de los estudios en humanos sobre células T_{fh}, se ha observado un aumento de estas en individuos con DBT-1 establecida. El grupo de Tyyne Viisanen demostró que la frecuencia de células T_{fh} circulantes activadas se encuentra aumentada tanto en niños con diagnóstico reciente de DBT-1 como en niños positivos para autoanticuerpos y con intolerancia a la glucosa.⁴² De manera concordante, el grupo de Ferreira también reportó un incremento en la frecuencia de células T_{fh} en pacientes con DBT-1 (niños y adultos) en comparación con controles sano.³⁷ Resultados similares fueron reportados en otro estudio que incluyó únicamente individuos con diagnóstico reciente (menos de dos años de evolución, edad media de 23 años).⁴³

En contraste, se ha evidenciado una disminución significativa en la frecuencia de células T_{fr} en pacientes con DBT-1. El grupo de Xinyu Xu reportó una reducción marcada de estas células en sangre periférica,⁴⁴ mientras que el grupo de Vecchione observó una dismi-

nución significativa de células T_{fr} tanto en bazo como en ganglios linfáticos pancreáticos (PLN) de pacientes con DBT-1, en comparación con sujetos no diabéticos.⁴⁵

Sin embargo, hasta la fecha, son escasos los estudios que han abordado el análisis de estas poblaciones celulares en pacientes con LADA. Esto representa una importante brecha de conocimiento, considerando las similitudes inmunológicas entre LADA y DBT-1, y destaca la necesidad de futuras investigaciones dirigidas a caracterizar el papel de las células T_{fh}, T_{fr} y T_{fc} en este subtipo de diabetes autoinmune de inicio en desarrollo en la edad adulta.

Respuesta celular

Los LT CD4⁺ reconocen antígenos presentados por células presentadoras de antígeno (como las células dendríticas) a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II. Esta interacción desencadena su activación, tras lo cual liberan citocinas y otras moléculas de señalización y quimiotaxis que estimulan la proliferación y diferenciación de diversas células inmunitarias, coordinando así la respuesta inmune adaptativa. Cuando los LT CD4⁺ reconocen autoantígenos, es posible el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como la DBT-1 y LADA. En este contexto, su relevancia radica en su capacidad para orquestar la respuesta inmune dirigida contra las células β pancreáticas productoras de insulina. Estos linfocitos no solo colaboran con los LB en la producción de anticuerpos, sino que también regulan la actividad de los LT CD8⁺ y de los macrófagos mediante la secreción de citoquinas, lo que potencia la respuesta efectora frente a una amplia gama de patógenos.

Los LT CD4⁺ vírgenes pueden diferenciarse en distintos subtipos funcionales, incluyendo linfocitos Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T_{fh} y Treg, en respuesta a antígenos y señales específicas del microambiente. Esta plasticidad funcional resulta fundamental para la modulación de las respuestas inmunes y sugiere un papel específico de cada subtipo en la patogénesis de la DBT.⁴⁶⁻⁴⁸

Perfil Th1: La subpoblación Th1 representa el subconjunto más frecuente de LT. Su diferenciación depende de señales provenientes de CPA y de citoquinas secretadas en respuesta a patógenos, que activan distintas vías de señalización específicas. Las células Th1 son responsables tanto de la activación de fagocitos, como de la producción de factores del complemento, desempeñando

así un papel fundamental en la defensa frente a patógenos intracelulares. Además de sus funciones protectoras frente a patógenos invasores, las células Th1 también participan en el desarrollo de enfermedades autoinmunes órgano-específicas y trastornos inflamatorios crónicos.⁴⁶⁻⁴⁸

Perfil Th2: Las respuestas Th2 se inducen principalmente frente a helmintos y confieren protección contra estos parásitos. Tradicionalmente, se han asociado con enfermedades alérgicas y defensa contra patógenos extracelulares. Sin embargo, su papel en las enfermedades autoinmunes es más ambiguo y en muchos casos, dual. En algunas patologías autoinmunes clásicamente mediadas por células Th1 (como la DBT-1 o la esclerosis múltiple), las respuestas Th2 han sido consideradas protectoras debido a su capacidad para contrarregular la inflamación mediada por Th1 y promover tolerancia inmunológica. No obstante, en otras enfermedades autoinmunes, particularmente aquellas con una fuerte componente humoral, como el lupus eritematoso sistémico (LES), las respuestas Th2 pueden contribuir a la patogenia favoreciendo la activación policlonal de LB y la producción de autoanticuerpos.⁴⁶⁻⁴⁸

Perfil Th17: La función principal del perfil Th17 es la eliminación de bacterias extracelulares y hongos. Más allá de su rol protector en la eliminación de patógenos extracelulares, las células Th17 también están implicadas en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias.⁴⁶⁻⁴⁸ En los últimos quince años, se ha identificado un subgrupo particular de linfocitos Th17, denominados Th17.1. Diversos estudios sugieren que las células Th17.1 promueven inflamación neutrofílica, formación de granulomas y resistencia a tratamientos con corticosteroides. Además, esta subpoblación se encuentra aumentada en sitios donde hay inflamación, es resistente a la supresión mediada por células Treg y está presente tanto en otras patologías autoinmunes, contribuyendo al proceso inflamatorio.⁴⁶⁻⁴⁹

Perfil Th9 y Th22: En los últimos años, se han caracterizado nuevas subpoblaciones de LT CD4⁺ que amplían el espectro funcional de estas células en la inmunidad adaptativa, particularmente en el contexto de enfermedades autoinmunes. Entre ellas, las células Th9 y Th22 han despertado creciente interés debido a sus roles duales en la inflamación y la regulación inmunológica. Los

linfocitos Th9 como subgrupo funcional de LT CD4⁺, fueron identificados por primera vez en 2008. Este perfil suele ejercer funciones proinflamatorias, aunque también pueden tener efectos antiinflamatorios. Estas funciones contrapuestas generan una regulación precisa y compleja en diversos trastornos autoinmunes.⁵⁰⁻⁵²

Las células Th22 fueron descritas por Trifari y col. en 2009. Son abundantes en la piel y cumplen funciones importantes en la reparación del epitelio tras daño tisular. Además, expresan moléculas que favorecen su migración hacia tejidos periféricos y presentan actividades antiinflamatorias, antibacterianas y antivirales. Recientes estudios han demostrado el papel crítico de las células Th22 en enfermedades alérgicas, trastornos autoinmunes, enfermedades intestinales y tumores.⁵²⁻⁵⁴

Perfil Treg: Las células Tregs constituyen una población heterogénea de linfocitos con funciones inhibitorias sobre LT efectoras, modulando su actividad. Son fundamentales para el mantenimiento de la tolerancia inmunológica frente a antígenos propios. Las Tregs tienen la capacidad de suprimir respuestas inmunes, reducir la inflamación y evitar el daño tisular, inhibiendo funciones de diversos tipos celulares: LT CD4⁺ colaboradores, producción de anticuerpos por LB y su maduración por afinidad, liberación de gránulos por LT citotóxicos CD8⁺, así como la función y maduración de CPA. Además, contribuyen a la tolerancia inmune al suprimir LT autorreactivas y favorecen la resolución de la inflamación tisular. Su disfunción se ha vinculado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes.⁵⁵⁻⁵⁹

Diversos estudios en DBT-1 y de LADA, han revelado alteraciones en la frecuencia y el fenotipo de estas células inmunes, tanto en estadios iniciales como avanzados de la enfermedad.

Varios estudios han analizado alteraciones inmunológicas en LADA y DBT-1, con resultados heterogéneos. Ryba-Stanisławowska *et al.* reportaron una reducción significativa en la frecuencia y número absoluto de Tregs en pacientes con DBT-1.⁶⁰ Yang *et al.* observaron un aumento de LT CD8⁺, disminución de la relación CD4⁺/CD8⁺ y menor expresión de FOXP3, sugiriendo disfunción del eje regulador.⁶¹ De forma concordante, Teniente-Serra *et al.* encontraron, al debut de DBT-1, una menor proporción de Tregs y un aumento de LT CD8⁺.⁶²

Sin embargo, otros estudios no hallaron diferencias. Singh *et al.* no observaron variaciones significativas en

Tregs entre LADA, DBT-1 y controles, y Radenkovic *et al.* reportaron frecuencias conservadas de Tregs altamente supresoras en LADA, posiblemente debido a diferencias metodológicas.^{63,64}

Desde otro enfoque, Tan *et al.* describieron una reducción de células con perfil Th1, Th2 y CD8 en LADA y DBT-1, sin diferencias relevantes entre ellas (65). Vaseghi *et al.* también hallaron una disminución de T-bet e IFN- γ y un aumento de IL-4, indicando un posible sesgo hacia Th2.⁶⁶

El perfil Th17 ha sido igualmente implicado. Ryba-Stanisławowska y Honkanen reportaron un incremento de células CD4⁺IL-17A⁺ y mayor producción de IL-17 en DBT-1, evidenciando un entorno proinflamatorio.^{60,67}

En conjunto, la evidencia disponible sugiere una participación relevante de los distintos subtipos de LT CD4⁺ (incluyendo Tregs, Th1, Th2 y Th17) en la patogénesis de la DBT-1 y LADA. No obstante, los hallazgos obtenidos hasta la fecha presentan una notable heterogeneidad entre estudios, posiblemente atribuible a diferencias metodológicas, características clínicas de las cohortes analizadas y/o variabilidad en los criterios diagnósticos. En este contexto, se hace necesario el desarrollo de estudios longitudinales y comparativos más robustos que permitan clarificar el rol dinámico de estas poblaciones celulares a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Factores genéticos

Los factores genéticos son las variaciones o alteraciones en el ADN que pueden aumentar la susceptibilidad de una persona a desarrollar una enfermedad, influir en su gravedad o afectar cómo responde al tratamiento.

Tener un factor genético de riesgo no garantiza que se desarrolle la enfermedad; solo aumenta la probabilidad, interactuando a menudo con factores ambientales (como infecciones, dieta, etc.).

La DBT representa un grupo heterogéneo de enfermedades con diferencias en la edad de inicio, las tasas de progresión y las tasas de complicaciones. La susceptibilidad genética y los factores ambientales contribuyen al desarrollo de la misma. Desde este punto de vista, LADA presenta una menor carga genética y se caracteriza por una menor cantidad de autoanticuerpos en comparación con la DBT-1. Estas diferencias genéticas, ambientales e inmunológicas son consistentes con un deterioro funcional menos severo de las células β al momento del diagnóstico, en comparación con la DBT-1.⁸

Hasta la fecha, se han utilizado diversos enfoques genéticos para ayudar a distinguir las distintas formas de DBT. La predisposición genética a la misma involucra principalmente variantes en la región del HLA de clase II, y de *loci* no HLA.^{68,69}

Asociación con HLA

El sistema HLA (antígeno leucocitario humano) es la versión humana del MHC y cumple funciones esenciales en la defensa inmunológica. Su principal rol es presentar péptidos antigénicos a los LT, lo que permite al sistema inmune distinguir entre componentes propios y extraños, como virus, bacterias o células tumorales. La diversidad genética de los genes HLA es extremadamente alta, lo que permite al SI de una población reconocer una amplia variedad de antígenos. Sin embargo, esta misma diversidad también está implicada en la predisposición a enfermedades autoinmunes, ya que ciertos alelos pueden presentar de manera más eficiente autoantígenos al SI, favoreciendo la activación de LT autorreactivos.

El HLA se encuentra ubicado en el cromosoma 6, abarca aproximadamente 4.000 kb y contiene más de 200 genes. Los genes que codifican las moléculas de clase I (A, B y C) y clase II (DP, DQ y DR) son importantes en el reconocimiento inmune de lo propio y no propio. Por tanto, el HLA no solo constituye un marcador genético de susceptibilidad, sino que también interviene activamente en la modulación de la respuesta inmunitaria patológica.^{70,71}

En la actualidad, se han reportado más de 9.500 polimorfismos en la región del HLA. Combinaciones específicas de alelos, genotipos y haplotipos de los genes de clase II pueden contribuir al riesgo de desarrollar DBT. Las moléculas de HLA se heredan de forma codominante, es decir, cada individuo recibe un conjunto de alelos de clase I y clase II de cada uno de sus progenitores, expresando ambos de manera simultánea. Esto genera una gran diversidad de combinaciones posibles en la población, lo que se traduce en una notable variabilidad polimórfica del HLA, y lo convierte en una herramienta invaluable para los estudios de asociación genética con la DBT.⁷¹ Diversas investigaciones demuestran que la unión de péptidos derivados de la proinsulina, IA-2, GAD y ZnT8 a moléculas HLA de clase II desempeñan un papel importante en la activación de células inmunes capaces de reaccionar con células β de los islotes pancreáticos.⁷⁰

Se ha demostrado que existen alelos tanto susceptibles como protectores en los loci DRB1, DQA1 y DQB1 en la DBT-1. Por ejemplo, DQB1*0602, DQB1*0302, DRB1*0301, DRB1*0401 y DRB1*0405 se han asociado con susceptibilidad, mientras que DRB1*0403 y DRB1*0406 se consideran protectores. Estos patrones varían según la población. En japoneses con DBT-1, los alelos relevantes incluyen DQB1*0301, DQB1*0602, DRB1*1501 y DRB1*1502; en la población coreana, DQB1*0301, DQB1*0503, DQB1*0601, DQB1*0602, DRB1*0803, DRB1*1202 y DRB1*1405; y en la población china, DQB1*0301, DQB1*0402, DQB1*0501, DQB1*0503, DQB1*0601, DQB1*0602, DRB1*0403 y DRB1*0406.⁷⁰

Por otro lado, dentro del haplotipo HLA-DQ8, los alelos DRB1*04:01 y DRB1*04:05 están asociados con una mayor susceptibilidad a la DBT-1 que el alelo DRB1*04:04, mientras que DRB1*04:03 parece ser protector. Estos haplotipos suelen estar asociados con autoanticuerpos contra insulina, pero el haplotipo extendido DRB1*03:01-DQ2 (DQA1*05:01-DQB1*02:01) se ha asociado con autoanticuerpos contra GADA.⁶⁸

Los genes de susceptibilidad no solo actúan como predictores, sino que también participan directamente en la patogenia de la enfermedad, desempeñando un papel clave en la disfunción de las células β . Estudios recientes han confirmado el solapamiento genético entre DBT-1 y LADA.⁷²

Los haplotipos DRB1*04-DQB1*0302 y DRB1*0301-DQB1*0201, que confieren la mayor susceptibilidad a la DBT-1 y cuya frecuencia disminuye progresivamente con la edad de inicio, son menos frecuentes en pacientes con LADA.⁸ Por otro lado, en población china, el genotipo DR9/DR9 se ha identificado como un factor de riesgo específico para LADA, mientras que en caucásicos predomina el genotipo DR3/DR4. Un estudio en esta última población indicó que el genotipo DRB1/DQB1 en LADA se asoció con la edad de inicio: los pacientes con HLA-DRB1 y DQB1 desarrollaron la enfermedad a una edad más temprana y con mayor deterioro de la función de los islotes pancreáticos. En Japón, en pacientes con LADA insulino-dependientes, se identificaron con mayor frecuencia los haplotipos DRB1*04:05-DQB1*04:01, DRB1*08:02-DQB1*03:02 y DRB1*09:01-DQB1*03:03, mientras que solo el haplotipo DRB1*04:05-DQB1*04:01 se observó con mayor frecuencia en aquellos no insulino-dependientes.⁷²

Asociación no relacionada con HLA

Aunque los estudios de asociación han demostrado que la región HLA es el factor genético más importante que confiere riesgo o protección frente al desarrollo de DBT, también se han descrito otros genes de susceptibilidad. Estas variantes, asociadas predominantemente al sistema inmunológico, incluyen a INS (insulina), PTPN22 (fosfatasa no receptora de tipo tirosina proteína 22), CTLA4 (antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos), IFIH1 (helicasa inductora de interferón con dominio C tipo helicasa 1), CLEC16A (receptor tipo lectina C tipo 16) y PTPN2 (fosfatasa no receptora de tipo tirosina proteína 2).⁷² Estos *loci* están asociados con el desarrollo de DBT-1 y LADA.¹

En conclusión, la base genética de la DBT es compleja y multifactorial, con un predominante protagonismo de los genes del sistema HLA. Si bien los *loci* HLA-DR y HLA-DQ explican una proporción significativa del riesgo hereditario, múltiples variantes no HLA también modulan la susceptibilidad y progresión de la enfermedad, afectando funciones inmunológicas claves. Las diferencias en la carga genética, los haplotipos asociados y su distribución poblacional reflejan la heterogeneidad clínica y patogénica entre LADA y la DBT-1, y refuerzan la idea de que LADA representa una entidad intermedia con características tanto de autoinmunidad como de disfunción metabólica.

Factores ambientales

Si bien la predisposición genética es necesaria para la aparición de la autoinmunidad, los factores ambientales podrían actuar como desencadenantes que inicien o aceleren el proceso autoinmune contra las células β pancreáticas. La exposición a determinadas sustancias químicas, toxinas ambientales y patrones dietarios específicos puede alterar la respuesta inmunológica o inducir una activación autoinmune en individuos genéticamente susceptibles. En este contexto, diversos factores ambientales han sido implicados como posibles iniciadores o moduladores de la autoinmunidad contra las células β , especialmente en individuos genéticamente predisuestos, y se describen a continuación con base en la evidencia actual.

Infecciones virales: Diversos estudios han implicado a virus como los enterovirus (especialmente el coxsackievirus B) en el desarrollo de DBT-1. Estas infecciones podrían inducir la destrucción de las células β mediante

mecanismos como el mimetismo molecular, la activación de células presentadoras de antígeno o la inflamación local. Si bien la evidencia es más sólida en DBT-1, algunos trabajos también han sugerido un rol en el inicio de la autoinmunidad en LADA, aunque en forma menos aguda.^{73,74}

Dieta en la infancia: La introducción temprana de ciertos alimentos, como la leche de vaca, el gluten o proteínas complejas antes de los 3-4 meses de vida, se ha asociado con mayor riesgo de autoinmunidad. La hipótesis es que estas exposiciones tempranas pueden alterar la tolerancia inmunológica intestinal. Aunque esta asociación es más clara en DBT-1 infantil, podría influir en la predisposición inmunológica general.^{75,76}

Estrés psicosocial y factores perinatales: Una amplia variedad de evidencia, que abarca desde estudios epidemiológicos hasta modelos animales, apunta al papel de los estresores psicológicos en la patogénesis de la DBT-1. Se han propuesto diversos mecanismos, incluyendo el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), la influencia del sistema nervioso sobre las células inmunitarias y la resistencia a la insulina.⁷⁷ Además, diversos estudios han demostrado, que los factores emocionales se asocian al desarrollo de LADA.⁷⁸

Estilo de vida: Factores del estilo de vida como el tabaquismo y la obesidad adquieren particular relevancia, ya que se ha demostrado que interactúan con alelos del sistema HLA asociados a la autoinmunidad, potenciando significativamente el riesgo de enfermedad cuando coinciden ambos factores. En el caso de LADA, se ha observado que múltiples influencias ambientales, incluyendo el nivel de actividad física, el consumo de alcohol, bebidas azucaradas y café, están asociadas a alteraciones del metabolismo glucídico, resistencia a la insulina y destrucción autoinmune de las células β .^{72,79,80}

Tóxicos ambientales y vitamina D: La exposición a compuestos como nitratos, pesticidas y disruptores endocrinos se ha asociado con un mayor riesgo de DBT. Asimismo, niveles bajos de vitamina D, especialmente en zonas geográficas con baja exposición solar, han sido vinculados a mayor susceptibilidad a DBT-1 y posiblemente a LADA.⁸¹

Microbiota intestinal: En los últimos años, la mi-

crobiota intestinal ha emergido como un componente relevante en la patogenia de la DBT. En particular, en los pacientes con LADA se ha postulado que presentan una composición y estructura de la microbiota intestinal que difiere significativamente de las observadas en individuos sanos y muestran una gran similitud con las de pacientes DBT-1 positivos para autoanticuerpos anti-GAD. Estas modificaciones incluyen una marcada disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), cuya presencia se asocia con efectos antiinflamatorios, regulación del metabolismo glucídico y preservación de la función de las células β pancreáticas. Además, los perfiles microbianos y metabólicos característicos de los pacientes con LADA se relacionan con la presencia de autoanticuerpos, el metabolismo de la glucosa, la funcionalidad de los islotes pancreáticos y diversos mediadores inflamatorios, lo que sugiere que la disbiosis intestinal podría contribuir de manera activa a los procesos autoinmunes y metabólicos involucrados en el desarrollo de esta forma híbrida de diabetes.^{82,83} Por otro lado, en la DBT-1, también se ha documentado ampliamente la asociación entre la progresión de la enfermedad y la disminución de la diversidad microbiana intestinal o la alteración en la abundancia relativa de ciertos grupos bacterianos.⁸⁴ Específicamente, en individuos positivos para autoanticuerpos se ha observado un aumento en la proporción de bacterias del filo *Bacteroidetes*, mientras que en sujetos sanos predomina *Firmicutes*. Asimismo, se ha reportado una disminución de bacterias productoras de SCFAs,⁸³ reforzando la hipótesis de que los cambios en la composición microbiana intestinal pueden contribuir al desequilibrio inmunológico y a la destrucción autoinmune de las células β .

En conclusión, los factores ambientales no deben considerarse de manera aislada, sino como parte de una red compleja de influencias que, en interacción con la susceptibilidad genética del individuo, pueden desencadenar la respuesta autoinmune y la destrucción progresiva de las células β . La DBT-1 y LADA, si bien comparten muchos de estos factores, la intensidad y el momento de exposición pueden determinar el fenotipo clínico resultante. En LADA, caracterizado por un inicio más tardío y una progresión más lenta de la autoinmunidad, estos factores podrían actuar de manera más sutil o en combinación con menor carga genética.

Tratamiento

En 1922, Frederick Banting y Charles Best lograron por primera vez la extracción y purificación de insulina en células pancreáticas canina y bovina, lo que permitió su uso terapéutico en humanos. En 1926, John Jacob Abel consiguió cristalizar la insulina en su forma pura. Décadas más tarde, Frederick Sanger y colaboradores determinaron su secuencia de aminoácidos, identificando por primera vez la estructura primaria de una proteína. Estos avances permitieron el desarrollo de insulina recombinante, altamente similar a la humana, lo que facilitó su producción a gran escala para el tratamiento de la diabetes, considerada una de las epidemias del siglo XXI.⁸⁵

Fisiológicamente, la secreción de insulina endógena ocurre en dos fases: 1) un aumento rápido de la insulina sérica, que alcanza su punto máximo entre 30 y 45 minutos después del inicio de una comida (bolo/prandial), y regresa a los niveles basales después de 1 a 3 horas; y 2) la secreción constante de insulina a un ritmo menor, también llamada secreción basal de insulina. Esta última se libera continuamente a niveles bajos (concentraciones de 15 μ U/mL) en respuesta a la producción hepática de glucosa, lo que facilita el mantenimiento de su concentración plasmática en personas sin diabetes de 70 a 100 mg/dL.⁸⁶

En pacientes con DBT, el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) respalda la implementación de un tratamiento intensivo, que incluye la administración de insulina (ya sea mediante múltiples dosis diarias o infusión subcutánea continua), el auto-monitoreo frecuente de la glucemia capilar y el auto-control, todo ello fundamentado en una adecuada educación diabetológica.

Las primeras formulaciones de insulina utilizadas en el tratamiento incluían insulina porcina o humana combinada con zinc o protamina, con el objetivo de retardar su absorción y prolongar su acción. Ejemplos de esta última son la insulina Hagedorn con protamina neutra de acción intermedia (NPH), que consiste en insulina combinada con protamina (una proteína aislada de espermatozoos de trucha) en suspensión con zinc, que prolonga el tiempo de absorción, brindando una duración de acción intermedia (10-16 hs), con pico de acción a las 4-6 hs, aunque presenta un perfil de actividad menos predecible que los análogos de acción prolongada más nuevos. De esta manera las insulinas se pueden clasificar como de acción rápida, corta, intermedia y prolongada según sus efectos farmacológicos (p. ej., inicio, pico y duración).

Dentro de las insulinas de acción prolongada, la insulina Detemir se caracteriza por ser neutra, no cristalina, transparente y soluble. Está compuesta por cuatro moléculas de insulina en una unidad asimétrica, además de iones de zinc y cloruro, moléculas de fenol y cadenas laterales de ácidos grasos. Las moléculas forman dímeros, y el zinc y el fenol facilitan la formación de hexámeros similares a la insulina regular. La adición de una cadena de ácido graso permite la unión reversible de insulina-albúmina. Por lo tanto, dos mecanismos distintos de “amortiguación” probablemente contribuyan tanto a una duración prolongada de la acción como a una menor variabilidad de una inyección a otra. La insulina Glargina difiere en su estructura con la insulina humana debido a dos modificaciones: 1) se añaden dos residuos de arginina al extremo C de la cadena B, lo que eleva el punto isoeléctrico de pH 5,4 a 6,7, generando que la molécula sea menos soluble a pH fisiológico del tejido subcutáneo, favoreciendo la formación de microcristales, encargados de liberar la insulina lentamente al torrente sanguíneo; y 2) el residuo de asparagina en la posición 21 de la cadena A se sustituye por un residuo de glicina neutro, que estabiliza la molécula y limita la dimerización a pH ácido (4.0).

Por último, en las insulinas de acción rápida o ultrarápida, enunciamos a la insulina aspart, la cual presenta 2 excipientes: niacinamida y L-arginina. La niacinamida tiene una absorción inicial más rápida después de la administración subcutánea, mientras que la L-arginina es un agente estabilizante. Con una vida media de 1-3 hs y un pico de acción de 15-20 min, este tipo de insulina es utilizada junto con las comidas para controlar el pico postprandial de glucemia.

Terapias actuales

El descubrimiento de la insulina revolucionó el manejo de esta enfermedad autoinmune crónica. Las personas que viven con DBT siguen dependiendo de insulinas exógenas como la opción terapéutica fundamental, ya sea en forma de múltiples inyecciones subcutáneas diarias o infusión subcutánea continua. Junto con una mejora significativa en el monitoreo de la glucosa, estos avances han contribuido al aumento de la supervivencia y la esperanza de vida de las personas con DBT.

Sin embargo, solo una minoría de estas personas alcanza los objetivos recomendados de control glucémico y de tiempo en rango, y la hiperglucemia continúa siendo un factor de riesgo tanto para complicaciones

metabólicas agudas como para complicaciones macro y microvasculares a largo plazo. Por lo tanto, se requieren nuevas intervenciones para mejorar el pronóstico del creciente número de personas diagnosticadas cada año con DBT.

Existe un gran interés en el desarrollo de inmunoterapias dirigidas a la destrucción de las células β , con el objetivo de prevenir o retrasar la pérdida de masa funcional de las mismas. Según su mecanismo, los agentes inmunoterapéuticos utilizados pueden clasificarse de la siguiente manera:

Agentes dirigidos a citoquinas específicas:

Se han evaluado compuestos antiinflamatorios dirigidos a citoquinas específicas, ya utilizados con éxito en enfermedades reumáticas, como una alternativa a las terapias inmunológicas que actúan directamente sobre LT o LB en la DBT-1.

Entre las citoquinas estudiadas se encuentran TNF- α , IL-12/23, IL-6, IL-1 e IL-21. Algunos inhibidores han mostrado resultados prometedores en etapas tempranas de la enfermedad o en estudios piloto, mientras que otros no lograron demostrar beneficios significativos en la preservación de la célula β .^{87,88}

Agentes dirigidos a células inmunes específicas en diabetes tipo 1:

Diversos enfoques terapéuticos han sido desarrollados con el objetivo de modular la actividad de LT efectoros implicados en la destrucción de la célula β . Anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas clave como CD3 y CD2 han demostrado un efecto parcial en la preservación de la masa funcional de células β , con beneficios clínicos limitados pero sostenidos en ciertos casos. Asimismo, la administración de globulina antitimocítica (ATG) en dosis bajas ha evidenciado capacidad para preservar la secreción de péptido C y mejorar el control glucémico en pacientes con enfermedad de reciente comienzo, aunque su eficacia parece estar modulada por variables como la edad y el régimen de dosificación. Si bien estos abordajes representan estrategias prometedoras de inmunomodulación específica, su aplicación clínica requiere aún mayor validación en estudios de largo plazo y en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad.^{87,88}

Agentes dirigidos a linfocitos B en diabetes tipo 1:

Dado el rol de los LB en la presentación de antígenos

y la producción de autoanticuerpos en la DBT-1, se han explorado estrategias terapéuticas orientadas a su depleción o modulación. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab ha sido el principal agente evaluado en este contexto, mostrando una preservación transitoria de la función de células β en estadios avanzados de la enfermedad. No obstante, los efectos fueron limitados en el tiempo y no lograron revertir de manera sostenida la autoinmunidad ni inducir independencia de insulina. La eficacia potencial de estas terapias en etapas más tempranas de la enfermedad aún no ha sido adecuadamente explorada, y podrían requerirse enfoques combinados con otras estrategias inmunorregulatorias para alcanzar un beneficio clínico más duradero.^{87,88}

A pesar de los avances en el tratamiento convencional de la DBT, centrado en el reemplazo exógeno de insulina, persisten importantes desafíos en el control metabólico y la prevención de complicaciones. Si bien se han desarrollado estrategias dirigidas a citoquinas específicas, LT y LB, los resultados obtenidos hasta el momento han sido parciales y, en muchos casos, transitorios. En consecuencia, se requiere continuar evaluando estos enfoques en estudios a largo plazo.

Trasplante de células madre

El trasplante de células madre representa una estrategia terapéutica prometedora para la DBT-1, basada en la regeneración o reemplazo de las células β destruidas por el SI. Diversos enfoques han explorado el uso de células madre pluripotentes (embrionarias o inducidas) diferenciadas hacia un fenotipo productor de insulina, capaces de restaurar parcialmente la función endocrina pancreática. Además del desafío de lograr una diferenciación eficiente y funcional, uno de los principales obstáculos sigue siendo la prevención del rechazo inmunológico y la recurrencia de la autoinmunidad, por lo que se están desarrollando dispositivos de encapsulación y protocolos de inmunomodulación para proteger las células trasplantadas.⁸⁸⁻⁹⁰

CONCLUSIÓN

En síntesis, la DBT, que engloba tanto la DBT-1 como LADA, es una entidad compleja que surge de la interacción entre predisposición genética, alteraciones inmunológicas y factores ambientales. Su fisiopatología se centra en la destrucción progresiva de las células β pancreáticas, mediada fundamentalmente por linfocitos T autorreactivos. Tanto la inmunidad innata como la

adaptativa participan desde fases tempranas del proceso autoinmune, con patrones celulares y funcionales que difieren según el fenotipo clínico.

La LADA se posiciona como una forma intermedia entre la DBT-1 clásica y la DBT-2, caracterizada por una progresión más lenta, heterogeneidad inmunológica y menor dependencia inicial de insulina, aunque aún requiere una definición más precisa de sus mecanismos patogénicos. Si bien los alelos HLA de riesgo representan un componente genético clave, diversos factores ambientales y psicosociales actúan como desencadenantes o moduladores de la enfermedad, particularmente en individuos genéticamente susceptibles.

A pesar de los avances en el manejo clínico y en las tecnologías de monitoreo glucémico, persisten importantes desafíos, especialmente en lo que respecta a la prevención de la pérdida funcional de células β . Profundizar en la comprensión de los mecanismos inmunopatogénicos subyacentes permitirá no solo una mejor estratificación de los pacientes, sino también el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas más específicas, orientadas a preservar la función pancreática, retrasar la progresión hacia la insulinodependencia y mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con DBT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia* 65:1758-1769, 2022. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35953726/>
2. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, y col. Diabetes mellitus: classification, mediators, and complications; a gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother* 168:115734, 2023. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115734>
3. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 12(2):223-9, 2005.
4. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The discovery of insulin: an important milestone in the history of medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:613, 2018. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00613>
5. Díaz Rojo JA. El término diabetes: aspectos históricos y lexicográficos. *Panace@* 5:30-36, 2004. Disponible en https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n15_tribuna-DiazRojo.pdf
6. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia* 59:13-20, 2016. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3789-z>
7. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, y col. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care* 47:S20-42, 2024. Disponible en <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
8. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 13:674-86, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.99>
9. Hu J, Zhang R, Zou H, y col. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): from immunopathogenesis to immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:917169, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917169>
10. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, y col. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 128:40-50, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
11. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 391:2449-62, 2018. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
12. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 39:481-497, 2010. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>
13. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 387:2340-2348, 2016. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4)
14. Magliano DJ, Boyko EJ, IDA 10th edition scientific

- committee. IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, Bruselas, 2021. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
15. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, y col. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10:741–760, 2022. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2)
 16. Grill V, Åsvold BO. A form of autoimmune diabetes in adults named LADA – An update on essential features and controversies. *Curr Diabetes Rev* 15:172–173, 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1573399814666180716152342>
 17. Leslie RDG, Kolb H, Schloot NC, y col. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev* 24:511–519, 2008. Disponible en <https://doi.org/10.1002/dmrr.877>
 18. Liu B, Xiang Y, Liu Z, Zhou Z. Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev* 36:e3205, 2020. Disponible en <https://doi.org/10.1002/dmrr.3205>
 19. Xiang Y, Zhou Z, Deng C, Leslie RD. Latent autoimmune diabetes in adults in Asians: similarities and differences between East and West. *J Diabetes* 5:118–126, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12029>
 20. Ramu D, Ramaswamy S, Rao S, Paul SFD. The worldwide prevalence of latent autoimmune diabetes of adults among adult-onset diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 82:28–41, 2023. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03424-5>
 21. Qi X, Sun J, Wang J, Wang PP, Xu Z, Murphy M, et al. Prevalence and Correlates of Latent Autoimmune Diabetes in Adults in Tianjin, China: a population-based cross-sectional study. *Diabetes Care*. 34(1):66–70, 2011. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.2337/dc10-0488>
 22. Roh MO, Jung CH, Kim BY, y col. The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its relation with chronic complications in a clinical department of a university hospital in Korea. *Acta Diabetol* 50:129–134, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0228-y>
 23. Morales Carrasco C, Morales Carrasco AP, Espinoza Díaz C, y col. Diabetes latente autoinmune del adulto: un reto diagnóstico y terapéutico. *Diabetes Internacional y endocrinología*. 23, 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6047387>
 24. Sachan A, Zaidi G, Sahu RP, y col. Low prevalence of latent autoimmune diabetes in adults in northern India. *Diabet Med* 32:810–813, 2015. Disponible en <https://doi.org/10.1111/dme.12644>
 25. Mohammadi M. Prevalence of latent autoimmune diabetes in adults and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Transl Myol* 34:90–96, 2024. Disponible en <https://doi.org/10.4081/ejtm.2024.12694>
 26. Speight J, Pouwer F. Diabetes Mellitus, Type 1. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. Cambridge Handbooks in Psychology. Cambridge University Press; 477-480, 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/9781316783269>
 27. Kawasaki E. Anti-islet autoantibodies in type 1 diabetes. *Int J Mol Sci* 24:(12):10012, 2023. Disponible en <https://doi.org/10.3390/ijms241210012>
 28. Pino SC, Kruger AJ, Bortell R. The role of innate immune pathways in type 1 diabetes pathogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17:126–130, 2010. Disponible en <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283372819>
 29. Janssen AWM, Stienstra R, Jaeger M, y col. Understanding the increased risk of infections in diabetes: innate and adaptive immune responses in type 1 diabetes. *Metabolism* 121:154795, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154795>
 30. Sørgjerd EP. Type 1 diabetes-related autoantibodies in different forms of diabetes. *Curr Diabetes Rev* 15:199–204, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.2174/15733998146666180730105351>
 31. Pollak C, Felipe, & Vásquez A, Tatiana. Diabetes autoinmune (latente) del adulto. *Revista médica de Chile*, 140(11), 1476-1481, 2012. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012001100015>
 32. Ramiscal RR, Vinuesa CG. T-cell subsets in the germinal center. *Immunol Rev* 252:146–155, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1111/imr.12031>
 33. Kurata I, Matsumoto I, Sumida T. T follicular helper cell subsets: a potential key player in autoimmunity. *Immunol Med* 44:1–9, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1776079>
 34. Li H, Pauza CD. CD25(+) Bcl6(low) T follicular helper cells provide help to maturing B cells in germinal centers of human tonsil. *Eur J Immunol* 45:298–308, 2015. Disponible en <https://doi.org/10.1002/eji.201444911>
 35. Schmitt N, Bentebibel SE, Ueno H. Phenotype and functions of memory Tfh cells in human blood. *Trends*

- Immunol 35:436–442, 2014. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.06.002>
36. Xu X, Shi Y, Cai Y, y col. Inhibition of increased circulating Tfh cell by anti-CD20 monoclonal antibody in patients with type 1 diabetes. *PLoS One* 8:e79858, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079858>
 37. Ferreira RC, Simons HZ, Thompson WS, y col. IL-21 production by CD4+ effector T cells and frequency of circulating follicular helper T cells are increased in type 1 diabetes patients. *Diabetologia* 58:781–790, 2015. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3509-8>
 38. Shao F, Zheng P, Yu D, y col. Follicular helper T cells in type 1 diabetes. *FASEB J* 34:30–40, 2020. Disponible en <https://doi.org/10.1096/fj.201901637R>
 39. Quigley MF, Gonzalez VD, Granath A, y col. CXCR5+CCR7–CD8 T cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles. *Eur J Immunol* 37:3352–3362, 2007. Disponible en <https://doi.org/10.1002/eji.200636746>
 40. Lv Y, Ricard L, Gaugler B, y col. Biology and clinical relevance of follicular cytotoxic T cells. *Front Immunol* 13:1078752, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1036616>
 41. Yu D, Ye L. A portrait of CXCR5+ follicular cytotoxic CD8+ T cells. *Trends Immunol* 39:965–979, 2018. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.10.002>
 42. Viisanen T, Ihantola EL, Nääntö-Salonen K, y col. Circulating CXCR5+PD-1+ICOS+ follicular T helper cells are increased close to the diagnosis of type 1 diabetes in children with multiple autoantibodies. *Diabetes* 66:437–447, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.2337/db16-0714>
 43. Xu X, Shi Y, Cai Y, y col. Inhibition of increased circulating Tfh cell by anti-CD20 monoclonal antibody in patients with type 1 diabetes. *PLoS One* 8:e79858, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079858>
 44. Xu X, Shen M, Zhao R, y col. Follicular regulatory T cells are associated with -cell autoimmunity and the development of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 104:4199–4213, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00093>
 45. Vecchione A, Jofra T, Gerosa J, y col. Reduced follicular regulatory T cells in spleen and pancreatic lymph nodes of patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 70:2892–2902, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.2337/db21-0091>
 46. Cosmi L, Maggi L, Santarlasci V, y col. T helper cells plasticity in inflammation. *Cytometry A* 85:36–42, 2014. Disponible en <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22348>
 47. Gagliani N, Huber S. Basic aspects of T helper cell differentiation. *Methods Mol Biol.* 1514:19–30, 2017. Disponible en https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6548-9_2
 48. Kamali AN, Noorbakhsh SM, Hamedifar H, y col. A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders. *Mol Immunol* 105:107–115, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.11.015>
 49. Misra DP, Agarwal V. Th17.1 lymphocytes: emerging players in the orchestra of immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 41:2297–2308, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06202-2>
 50. Chen J, Guan L, Tang L, y col. T helper 9 cells: a new player in immune-related diseases. *DNA Cell Biol* 38:1040–1047, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1089/dna.2019.4729>
 51. Deng Y, Wang Z, Chang C, y col. Th9 cells and IL-9 in autoimmune disorders: pathogenesis and therapeutic potentials. *Hum Immunol* 78:120–8, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.12.010>
 52. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine* 74:5–17, 2015. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.09.011>
 53. Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, y col. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol* 10:864–871, 2009. Disponible en <https://doi.org/10.1038/ni.1770>
 54. Jiang Q, Yang G, Xiao F, y col. Role of Th22 cells in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front Immunol* 12:742436, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.688066>
 55. Su H, Longhi MS, Wang P, y col. Human CD4+CD25(high)CD127(low/neg) regulatory T cells. *Methods Mol Biol* 806: 287–299, 2012. Disponible en https://doi.org/10.1007/978-1-61779-367-7_20
 56. Kanamori M, Nakatsukasa H, Okada M, y col. Induced regulatory T cells: their development, stability, and applications. *Trends Immunol* 37:803–811, 2016. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.012>

57. Zhang W, Liu X, Zhu Y, y col. Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease. *Eur J Immunol* 51:2137–2150, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.1002/eji.202048794>
58. Elesawy B, Li XC. Type 1 diabetes and T regulatory cells. *Pharmacol Res* 98:22–30, 2015. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.04.009>
59. Göschl L, Scheinecker C, Bonelli M. Treg cells in autoimmunity: from identification to Treg-based therapies. *Semin Immunopathol* 41:301–314, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00741-8>
60. Ryba-Stanisławowska M, Skrzypkowska M, Myśliwska J, Myśliwiec M. The serum IL-6 profile and Treg/Th17 peripheral cell populations in patients with type 1 diabetes. *Mediators Inflamm* 2013:205284, 2013. Disponible en <https://doi.org/10.1155/2013/205284>
61. Yang Z, Zhou Z, Huang G, y col. The CD4(+) regulatory T-cells is decreased in adults with latent autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 76:126–131, 2007. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.08.013>
62. Teniente-Serra A, Pizarro E, Quirant-Sánchez B, y col. Identifying changes in peripheral lymphocyte subpopulations in adult onset type 1 diabetes. *Front Immunol* 12:749235, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.784110>
63. Radenkovic M, Silver C, Arvastsson J, y col. Altered regulatory T cell phenotype in latent autoimmune diabetes of the adults (LADA). *Clin Exp Immunol* 186:46–56, 2016. Disponible en <https://doi.org/10.1111/cei.12834>
64. Singh K, Martinell M, Luo Z, y col. Cellular immunological changes in patients with LADA are a mixture of those seen in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Clin Exp Immunol* 197:64–73, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1111/cei.13289>
65. Tan T, Xiang Y, Deng C, y col. Variable frequencies of peripheral T-lymphocyte subsets in the diabetes spectrum from type 1 diabetes through latent autoimmune diabetes in adults (LADA) to type 2 diabetes. *Front Immunol* 13:898765, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.974864>
66. Vaseghi H, Jadali Z. Th1/Th2 cytokines in type 1 diabetes: relation to duration of disease and gender. *Indian J Endocrinol Metab* 20:312–316, 2016. Disponible en <https://doi.org/10.4103/2230-8210.180002>
67. Honkanen J, Nieminen JK, Gao R, y col. IL-17 immunity in human type 1 diabetes. *J Immunol* 185:1959–1967, 2010. Disponible en <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000788>
68. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, y col. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 3: 17016, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
69. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 15:635–650, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y>
70. Xie Z, Chang C, Zhou Z. Molecular mechanisms in autoimmune type 1 diabetes: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol* 47:174–192, 2014. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8422-2>
71. Horton R, Wilming L, Rand V, y col. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet* 5:889–899, 2004. Disponible en <https://doi.org/10.1038/nrg1489>
72. Yin W, Luo S, Xiao Z, y col. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on β -cell protection and therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13: 959011, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.959011>
73. Richardson SJ, Morgan NG. Enteroviral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes: new insights for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol* 43:11–19, 2018. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.07.006>
74. Hober D, Sane F. Enteroviruses and type 1 diabetes. *BMJ* 342:d35, 2011. Disponible en <https://doi.org/10.1136/bmj.c7072>
75. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, y col. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 290:1713–1720, 2003. Disponible en <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1713>
76. Kilkkinen A, Virtanen SM, Klaukka T, y col. Use of antimicrobials and risk of type 1 diabetes in a population-based mother-child cohort. *Diabetologia* 49:66–70, 2006. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0078-2>
77. Sharif K, Watad A, Coplan L, y col. Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link? *Expert Rev Clin Immunol* 14:1081–1088, 2018. Disponible en <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1538787>
78. Chen YL, Qiao YC, Song XN, y col. Emotional exhaustion-induced latent autoimmune diabetes in adults in a young lady: A CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore)* 96: e6915, 2017. Disponible en <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006915>
79. Carlsson S. Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to

- type 2 diabetes. *Front Physiol* 10:320, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320>
80. Carlsson S. Lifestyle or environmental influences and their interaction with genetic susceptibility on the risk of LADA. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:917850, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917850>
 81. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, y col. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358:1500–1503, 2001. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1)
 82. Fang Y, Zhang C, Shi H, y col. Characteristics of the gut microbiota and metabolism in patients with latent autoimmune diabetes in adults: a case-control study. *Diabetes Care* 44: 2738–2746, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.2337/dc20-2975>
 83. Piccioni A, Rosa F, Mannucci S, y col. Gut microbiota, LADA, and type 1 diabetes mellitus: an evolving relationship. *Biomedicines* 11:707, 2023. Disponible en <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030707>
 84. Zhou H, Sun L, Zhang S, y col. Evaluating the causal role of gut microbiota in type 1 diabetes and its possible pathogenic mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11:125, 2020. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00125>
 85. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, y col. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res* 28:2641–2650, 2019. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02214-9>
 86. Niswender KD. Basal insulin: beyond glycemia. *Postgrad Med* 123:27–37, 2011. Disponible en <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.07.2301>
 87. von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia* 64:1037–1048, 2021. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05398-3>
 88. Mondal S, Pappachan JM. Current perspectives and the future of disease-modifying therapies in type 1 diabetes. *World J Diabetes* 16:99496, 2025. Disponible en <https://doi.org/10.4239/wjd.v16.i1.99496>
 89. Wan XX, Zhang DY, Khan MA, y col. Stem cell transplantation in the treatment of type 1 diabetes mellitus: from insulin replacement to beta-cell replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:-, 2022. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.859638>
 90. The Lancet Diabetes Endocrinology. Stem-cell therapy for diabetes: the hope continues. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12:775, 2024. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00314-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00314-0)