



ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y 2; RELEVANCIA CLÍNICA

Tania Pérez Peralta¹; Tahiry Gómez Hernández ²; Leticia Bequer Mendoza ³

¹ Especialista de 1er grado en Medicina General Integral y Endocrinología. Profesora Instructora. Aspirante a investigador. Hospital Pediátrico "José Luis Miranda" de Villa Clara. Cuba. Dirección particular: Sindico 362 entre San Pedro y Virtudes. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. Teléfono: 53840699 Correo: taniapp89@nauta.cu ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2699-0693>

² Licenciada en Química. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular. Investigadora Titular. Universidad de Ciencias Médicas. Unidad de investigaciones biomédicas. Villa Clara. Cuba. Dirección particular: Calle 4ta 324 entre F y G. Santa Clara Villa Clara. Cuba. Teléfono: 55532001 Correo: tahirygh@infomed.sld.cu ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3465-5959>

³ Licenciada en Biología. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular. Investigadora Titular. Universidad de Ciencias Médicas. Unidad de investigaciones biomédicas. Villa Clara. Cuba. Dirección particular: Calle B 35 entre 2da y 3ra. Santa Clara. Villa Clara. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. Teléfono: 54284672 Correo: leticiacbm@infomed.sld.cu ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-6718>

RESUMEN

Introducción: Según los estándares más recientes de la American Diabetes Association, la diabetes mellitus se define como un grupo de trastornos metabólicos del metabolismo de los carbohidratos en los que la glucosa es subutilizada como fuente de energía y al mismo tiempo, se produce en exceso debido a procesos inapropiados de gluconeogénesis y glucogenólisis, lo que resulta en hiperglucemia. **Objetivo:** Describir la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1 y 2 así como su relevancia clínica. **Métodos:** Se consultaron las bases de datos PubMed, SciELO, Dialnet y Google Scholar, utilizando términos



controlados y libres en español, inglés y portugués. Se analizaron 77 artículos.

Desarrollo: Se elaboró una monografía que contuvo los siguientes núcleos del conocimiento: etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1 y su relevancia clínica, etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2 y su relevancia clínica.

Conclusiones: La diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 comparten un desenlace común la hiperglucemia crónica, pero difieren de forma sustancial en sus mecanismos etiopatogénicos, lo que condiciona estrategias diagnósticas, preventivas y terapéuticas diferenciadas. La comprensión de estos mecanismos no solo tiene valor académico, sino que se traduce en beneficios tangibles para la salud pública.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1; Diabetes mellitus tipo 2; Etiopatogenia; Fisiopatología.

INTRODUCCIÓN

Según los estándares más recientes de la American Diabetes Association (ADA), la diabetes mellitus (DM) se define como “un grupo de trastornos metabólicos del metabolismo de los carbohidratos en los que la glucosa es subutilizada como fuente de energía y al mismo tiempo, se produce en exceso debido a procesos inapropiados de gluconeogénesis y glucogenólisis, lo que resulta en hiperglucemia”.⁽¹⁾

La DM se clasifica en diversas categorías clínicas según su etiología y sus características fisiopatológicas. La diabetes tipo 1 (DM1) de origen autoinmune, caracterizada por una deficiencia absoluta de insulina. La diabetes tipo 2 (DM2) asociada principalmente a la resistencia a la insulina (RI) y a una disfunción progresiva de las células beta pancreáticas (células β). Existen tipos específicos de diabetes causados por otras etiologías, como los síndromes monogénicos, enfermedades del páncreas exocrino y la diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas. Finalmente, la diabetes mellitus gestacional (DMG) identificada por primera vez durante el embarazo.⁽¹⁾ La diabetes tipo 5, reconocida recientemente por la Federación Internacional de Diabetes (FID)



como una subclasificación emergente, se caracteriza por una deficiencia severa de insulina asociada a malnutrición crónica por defecto; aunque aún no ha sido incluida oficialmente en las clasificaciones estándar de diabetes, su identificación marca un avance importante en la comprensión de formas menos convencionales de esta enfermedad.⁽²⁾

Los criterios diagnósticos actuales establecidos por la ADA y la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyen diversos parámetros bioquímicos. Uno de los más utilizados corresponde a una glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dL (7.0 mmol/L), confirmada en al menos dos ocasiones. También se considera criterio diagnóstico una glucemia igual o superior a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) dos horas después de realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) con 75 gramos de glucosa. Otro parámetro aceptado es una hemoglobina glicada (HbA1c) igual o superior a 6.5 %, siempre que se determine mediante un método estandarizado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y trazable al estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Finalmente, una glucemia al azar igual o superior a 200 mg/dL, acompañada de síntomas clásicos de hiperglucemia, también se considera diagnóstica.^(1, 3)

La relevancia clínica de estudiar la etiopatogenia de la DM1 y DM2, radica en que comprender los mecanismos que originan y perpetúan la enfermedad permite diagnosticar antes, prevenir mejor y tratar de forma más precisa. En términos prácticos, esto se traduce en beneficios directos para el paciente y en estrategias más eficientes para el sistema de salud. El objetivo de la presente revisión narrativa consiste en describir la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1 y 2 así como su relevancia clínica.

MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica sobre la etiopatogenia de la DM1 y DM2 así como su relevancia clínica. La búsqueda se efectuó en las bases de datos PubMed, SciELO, Dialnet y Google Scholar, entre 2019 y 2025,



utilizando términos controlados (MeSH/DeCS) y libres en español, inglés y portugués: Diabetes mellitus type 1; Diabetes mellitus type 2; Etiopathogenesis; Pathophysiology.

Se incluyeron artículos originales, revisiones, estudios experimentales y documentos de consenso que abordaran aspectos etiopatogénicos y fisiopatológicos, así como aspectos se señalaran su relevancia clínica. Se excluyeron publicaciones sin acceso a texto completo, resúmenes de congresos y literatura no científica. La selección se realizó de forma independiente por 3 revisores, evaluando pertinencia temática y calidad metodológica. La información se organizó en núcleos temáticos: etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1 y su relevancia clínica, etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2 y su relevancia clínica. En total, se analizaron 77 referencias que cumplieron los criterios establecidos.

DESAROLLO

Etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1

La DM1 es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la destrucción de las células β . Representa entre el 5-10% de los casos de diabetes a nivel mundial. Aunque tradicionalmente se ha considerado una enfermedad pediátrica, actualmente se reconoce que puede presentarse en cualquier etapa de la vida, desde la infancia hasta la adultez, con una incidencia creciente en todos los grupos etarios.⁽⁴⁻⁹⁾

El componente genético muestra una herencia poligénica y multifactorial, fuertemente influenciado por variantes en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), especialmente los alelos de clase II DR3-DQ2 y DR4-DQ8, que se encuentran en hasta el 90% de los pacientes diagnosticados. Estos haplotipos modulan la presentación de antígenos β -pancreáticos a células T autorreactivas, facilitando el desarrollo de la respuesta autoinmune. Además, se han identificado otros genes que desempeñan un papel importante en la



susceptibilidad a diversas enfermedades autoinmunes como INS (gen de la insulina), CTLA4 (antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos) regulador de la activación de células T, PTPN22 (Fosfatasa de tirosina proteína no receptora tipo 22) modulador de la señalización inmunológica, IL2RA (receptor de interleucina 2 alfa), TLR3 (receptor tipo toll 3) receptor de reconocimiento de patrones virales y STAT3 (factor de transcripción señalador y activador de la transcripción 3) factor de transcripción implicado en la diferenciación de linfocitos, cuyas funciones abarcan desde la modulación de la activación de linfocitos T hasta la regulación de la señalización inmunológica y la diferenciación celular. En particular, el gen INS, localizado en la región 11p15, se destaca por estar sometido a impronta genética, lo que implica que su expresión depende del origen parental. Los gemelos monocigóticos presentan tasas de coincidencia entre el 30% y el 70%, mientras que el riesgo de desarrollar DM1 en hijos de pacientes afectados oscila entre el 1% y el 9%.^(5, 10-13)

Los factores ambientales desempeñan un papel determinante en el desarrollo de la DM1, al funcionar como desencadenantes en individuos con predisposición genética. Entre los más relevantes se encuentran las infecciones virales, las cuales inducen una respuesta autoinmune dirigida contra las células beta pancreáticas (células β) por mecanismos de mimetismo molecular o por daño directo. Se ha observado un aumento en la incidencia de casos durante las estaciones de otoño e invierno; no obstante, desde la aparición del virus Virus SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2), la distribución estacional ha perdido regularidad. También se ha propuesto que la introducción temprana de ciertos alimentos en la dieta infantil, como la leche de vaca y el gluten, puede interferir con el desarrollo adecuado de la tolerancia inmunológica. Además, se han identificado otros factores relevantes, tales como el nacimiento por cesárea, el empleo de antibióticos durante la lactancia, niveles bajos de vitamina D y la exposición a toxinas ambientales en etapas tempranas de la vida. Estos elementos, de manera individual o combinada, modifican el perfil de la microbiota intestinal; recientemente, se ha descrito un patrón disbiótico en niños con DM1,



caracterizado por una disminución de bacterias productoras de butirato, lo cual compromete la integridad de la barrera intestinal y favorece la activación inmunológica, contribuyendo así al establecimiento del proceso autoinmune.^(8, 14-16)

Los mecanismos inmunológicos comprenden una respuesta autoinmune dirigida contra las células β , mediada principalmente por linfocitos T. En individuos genéticamente predispuestos, se pierde la tolerancia inmunológica, tanto central como periférica, lo que permite la supervivencia y activación de linfocitos T autorreactivos. Los linfocitos T CD4 positivos ($CD4^+$) reconocen autoantígenos presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II, codificado por el antígeno leucocitario humano (HLA), especialmente las variantes HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Por otro lado, los linfocitos T CD8 positivos ($CD8^+$) infiltran los islotes de Langerhans y destruyen directamente las células β . La inflamación localizada en los islotes pancreáticos, denominada insulitis, implica la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 beta ($IL-1\beta$), el interferón gamma ($IFN-\gamma$) y el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$), las cuales amplifican el daño tisular al favorecer la activación inmunológica. Estudios recientes indican que las células β no se limitan a ser víctimas pasivas, sino que también podrían participar activamente en su destrucción, debido a su elevada vulnerabilidad al estrés biosintético, a deficiencias en los mecanismos de autofagia y a una capacidad reducida para defenderse frente a estímulos inflamatorios.^(5, 6, 8)

La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra estructuras específicas de los islotes pancreáticos constituye un criterio fundamental para confirmar la naturaleza autoinmune de la DM1. Entre los principales autoanticuerpos identificados se encuentran los dirigidos contra la insulina (IAA), contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GADA), contra la tirosina fosfatasa (IA-2A) y contra el transportador de zinc 8 (ZnT8A). Actualmente, se reconoce que la DM1 progresa en estadios preclínicos definidos por la presencia de autoanticuerpos con normoglucemia (estadio 1), seguida de disglucemia



(estadio 2), hasta la manifestación clínica (estadio 3 cuando se ha destruido más del 90 % de las células β y se pierde la capacidad de secretar insulina).⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Relevancia clínica de la etiopatogenia de la DM1

En los últimos años, la investigación en DM1 ha puesto de manifiesto cómo el conocimiento profundo de su etiopatogenia ha permitido desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a los mecanismos iniciales de la enfermedad. La inmunoterapia, con fármacos como teplizumab, ha demostrado capacidad para retrasar el inicio clínico de la enfermedad al intervenir en la respuesta de células T.⁽²⁰⁻²²⁾ También se investiga la conversión de células pancreáticas no funcionales en células beta pancreáticas productoras de insulina, empleando inhibidores de Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) como GSK126 y Tazemetostat.^(23, 24) El cribado poblacional mediante autoanticuerpos permite identificar fases preclínicas, facilitando intervenciones tempranas que podrían prevenir complicaciones graves como la cetoacidosis diabética.⁽¹⁸⁾ La combinación de inmunoterapias representa una estrategia emergente para lograr una DM1 sin necesidad de insulina exógena, mediante la preservación de la función de las células β y la intervención en etapas preclínicas de la enfermedad.^(25, 26)

Etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2

La DM2 representa el 90-95% de los casos de diabetes a nivel mundial. Su etiopatogenia involucra una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales. Dos defectos centrales: resistencia a la insulina (RI) y disfunción progresiva de las células β .⁽²⁷⁻³⁵⁾

Desde el punto de vista genético, se ha identificado una herencia poligénica. Entre los genes más comúnmente asociados se encuentran TCF7L2 (Transcription Factor 7 Like 2), que regula la secreción de insulina y la producción hepática de glucosa; PPARG (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma), implicado en el metabolismo de lípidos y en la sensibilidad a la insulina; KCNJ11 (Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11), que codifica una subunidad del canal de potasio en las células β , esencial



para la liberación de insulina; y FTO (Fat Mass and Obesity-Associated Gene), relacionado con la obesidad, uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2. Los estudios de asociación genómica (GWAS) han permitido identificar más de 18 loci asociados a la DM2, cuya contribución al riesgo es modesta, pero significativa en conjunto, evidenciando variaciones según grupo étnico y perfil ambiental. La agregación familiar refuerza el componente hereditario, con un riesgo multiplicado si uno o ambos progenitores son diabéticos. Estudios realizados en gemelos monocigóticos han mostrado tasas de concordancia superiores al 70%, lo que evidencia una influencia genética significativa, aunque no determinante.⁽³⁶⁻³⁸⁾

Dentro de los factores ambientales más relevantes se encuentra una alimentación poco saludable y el sedentarismo, los cuales favorecen el desarrollo de obesidad y RI. El estrés crónico, eleva los niveles de cortisol y altera el metabolismo de la glucosa, además de asociarse con la adopción de hábitos perjudiciales. Los trastornos del sueño, como la restricción horaria o la baja calidad del descanso, se han vinculado con un mayor riesgo de RI. Asimismo, la exposición a contaminantes ambientales, como los disruptores endocrinos presentes en ciertos plásticos y productos químicos, puede interferir con el equilibrio metabólico y contribuir al desarrollo de DM2.⁽³⁹⁻⁴³⁾

La RI constituye uno de los eventos patogénicos iniciales en el desarrollo de la DM2, especialmente en individuos con obesidad visceral. En este contexto destaca la inflamación de bajo grado donde los adipocitos hipertrofiados liberan ácidos grasos libres (AGL) y citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 1 beta (IL-1 β), que interfieren con la señalización de insulina en tejidos periféricos (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo) mediante la activación de vías inflamatorias como la proteína quinasa activada por estrés c-Jun N-terminal (JNK) y el factor nuclear kappa B (NF- κ B). Estas vías inducen la fosforilación inhibitoria del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), bloqueando la acción de la insulina y limitando la captación de glucosa. Como consecuencia, el



páncreas compensa esta alteración mediante un estado de hiperinsulinemia compensatoria, que puede mantenerse durante años en la fase prediabética. Aunque la célula β se adapta inicialmente a esta demanda aumentada, dicha sobrecarga funcional conlleva un costo metabólico progresivo, que puede culminar en disfunción celular y pérdida de la capacidad secretora de insulina.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

Con el tiempo, la célula β pierde su capacidad secretora como resultado de múltiples mecanismos interrelacionados. La glucotoxicidad, inducida por la exposición crónica a niveles elevados de glucosa, altera la expresión génica y compromete la función mitocondrial, lo que reduce progresivamente la secreción de insulina. Paralelamente, la lipotoxicidad (caracterizada por la acumulación de lípidos en tejidos no adiposos como el páncreas y el hígado) genera estrés oxidativo, disfunción celular y apoptosis de las células β .^(47, 48) El exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) daña los receptores de insulina y las mitocondrias, activando cinasas proinflamatorias como la cinasa Jun N-terminal (JNK), la proteína cinasa C (PKC) y la cinasa I κ B beta (IKK- β).^(29, 49) El aumento sostenido en la demanda de insulina induce estrés en el retículo endoplásmico (RE), lo que compromete la función secretora de las células β . Este estado se agrava por la acumulación del polipéptido amiloide de los islotes (IAPP), también conocido como amilina, una hormona co-secretada junto con la insulina. La agregación de IAPP en forma de fibras amiloides exacerba el daño celular, favoreciendo la activación de vías apoptóticas y contribuyendo a la progresiva pérdida de masa funcional de células β .^(44, 50, 51)

Por otra parte, la plasticidad celular de las células β les permite transdiferenciarse o dediferenciarse en respuesta al estrés metabólico, lo que tiene implicaciones tanto en la regeneración tisular como en la progresión de la diabetes tipo 2.^(52, 53) Recientemente, se ha identificado la ferroptosis, una forma de muerte celular dependiente del hierro, como un mecanismo adicional que contribuye a la disfunción de las células β .⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾ Las alteraciones epigenéticas como la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), modificaciones en las



histonas y la acción de ácido ribonucleico no codificante (ARNnc), regulan la expresión génica sin cambiar la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), y pueden verse moduladas por factores ambientales como la alimentación, la microbiota intestinal y el estrés crónico.⁽⁵⁸⁻⁶²⁾ Finalmente, se reconoce al eje intestino-páncreas como un regulador clave en el metabolismo. La disbiosis intestinal altera la producción de incretinas, especialmente el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP). Además, el aumento de lipopolisacáridos (LPS) activa el receptor tipo Toll 4 (TLR4), lo que promueve inflamación sistémica y exacerba la RI.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾

Relevancia clínica de la etiopatogenia de la DM1

En la DM2, los avances recientes también se sustentan en una comprensión más precisa de su etiopatogenia, caracterizada por la interacción entre resistencia a la insulina, disfunción progresiva de células β y alteraciones en la señalización metabólica. En el ámbito farmacológico, destaca el desarrollo de orforglipton, un agonista oral del receptor GLP-1 que ha demostrado reducciones significativas en HbA1c y peso corporal sin necesidad de inyecciones, lo que mejora la adherencia y accesibilidad al tratamiento.⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ Además, la combinación temprana de agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA) con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) ha evidenciado beneficios sinérgicos en el control glucémico y protección de órganos diana como el riñón, corazón e hígado.^(69, 70) En cuanto a tecnología médica, la monitorización continua de glucosa (MCG) ha revolucionado el seguimiento de pacientes, con mejoras en la adherencia terapéutica, reducción significativamente los episodios de hipoglucemia grave, ahorro económico y mejora en la calidad de vida.^(71, 72) Desde la perspectiva nutricional, se han iniciado estudios sobre el impacto de postbióticos en la microbiota intestinal y su relación con el control glucémico, mostrando efectos positivos en la regulación de la glucosa y la inflamación metabólica. Asimismo, la nutrición de precisión, basada en el perfil genético y microbiota de cada individuo, permite adaptar el tratamiento dietético de forma personalizada, optimizando los resultados



clínicos.(73-75) El estudio di@bet.es ha identificado diversos biomarcadores precoces de riesgo para DM 2 (incluidos perfiles metabolómicos, proteínas séricas, microARN (miARNs), factores dietéticos, medioambientales y el metabolito succinato), todos vinculados a procesos inflamatorios, metabólicos y epigenéticos.^(76, 77)

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 comparten un desenlace común la hiperglucemia crónica, pero difieren de forma sustancial en sus mecanismos etiopatogénicos. En la DM1, la interacción entre predisposición genética poligénica y factores ambientales desencadenantes activa una respuesta autoinmune mediada por linfocitos T que destruye progresivamente las células β pancreáticas. En la DM2, la resistencia a la insulina y la disfunción progresiva de las células β resultan de una compleja interacción entre factores genéticos, epigenéticos, ambientales y del estilo de vida. La inflamación crónica de bajo grado, la glucotoxicidad, la lipotoxicidad, el estrés del retículo endoplásmico y la disbiosis intestinal actúan de forma sinérgica en la pérdida de la homeostasis glucémica. El conocimiento detallado de la etiopatogenia en ambas formas de diabetes ha impulsado avances terapéuticos relevantes. La comprensión de estos mecanismos no solo tiene valor académico, sino que se traduce en beneficios tangibles para la salud pública: reducción de complicaciones, mejora de la calidad de vida y optimización de recursos sanitarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(1 Suppl 1):S27-S49. DOI: <https://10.2337/dc25-S002>
2. Federación Internacional de Diabetes. FID lanza un nuevo grupo de trabajo sobre diabetes tipo 5 [Internet]. Bruselas: IDF; 2025 [citado 2025 Jul 02]. Disponible en: <https://idf.org/es/news/new-type-5-diabetes-working-group/>
3. World Health Organization. Classification of Diabetes Mellitus 2019 [Internet]. 2019 [citado 2025 Jul 10]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf>
4. Durá T, Gallinas F. Type 1 diabetes mellitus and vitamin D. Int J Mol Sci. 2025;26(10). DOI: <https://10.3390/ijms26104593>



5. Carr AL, Evans C, Oram R. Precision medicine in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2022;65(11):1854-66. DOI: <https://10.1007/s00125-022-05778-3>
6. Sims E, Carr A, Oram R, DiMeglio L, Evans C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med*. 2021;27(7):1154-64. DOI: <https://10.1038/s41591-021-01418-2>
7. Muralidharan C, Linnemann AK. β -Cell autophagy in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;321(3):E410-E6. DOI: <https://10.1152/ajpendo.00151.2021>
8. Zorena K, Michalska M, Kurpas M, Jaskulak M, Murawska A, Rostami S. Environmental factors and the risk of developing type 1 diabetes-old disease and new data. *Biology (Basel)*. 2022;11(4):608. DOI: <https://10.3390/biology11040608>
9. Almeida AM, Santos BL, Delmaschio CR, Mascarenhas CS, Souto GdS, Oliveira HMd, et al. Diabetes Mellitus Tipo 1 - uma revisão de literatura [Internet]. 2024 [citado 2025 Jul 13]. Disponible en: <https://bjhbs.com.br/index.php/bjhbs/article/view/29>
10. Noble JA. Fifty years of HLA-associated type 1 diabetes risk: history, current knowledge, and future directions. *Front Immunol*. 2024;15:1457213. DOI: <https://10.3389/fimmu.2024.1457213>
11. Pérez L, Martínez D, Rodríguez A. Etiopatogenia y situación epidemiológica de la diabetes mellitus tipo 1. *Medicine (Baltim)*. 2024;103(10):eXXXX. DOI: <https://10.1016/j.med.2024.10.001>
12. Castaño L, Martínez R, Urrutia I. Impacto de la genética en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la diabetes [Internet]. 2023 [citado 2025 Jul 02]. Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/wp-content/uploads/Impacto-de-la-genetica-en-el-diagnostico-tratamiento-y-prevencion-de-la-diabetes.pdf>
13. Wei Y, Liu S, Andersson T, Feychting M, Kuja-Halkola R, Carlsson S. Familial aggregation and heritability of childhood-onset and adult-onset type 1 diabetes: a Swedish register-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(5):320-9. DOI: [https://10.1016/S2213-8587\(24\)00068-8](https://10.1016/S2213-8587(24)00068-8)
14. Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, Matteoli MC, Cianfarani S, Putignani L. Pathophysiology of type 1 diabetes and gut Microbiota role. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14650. DOI: <https://10.3390/ijms232314650>
15. Jiménez AI, Martínez RM, Cuadrado E, Lozano MdC, López AM. Problemática que plantea la vitamina D en la primera infancia. *Nutr Hosp*. 2024;41:16-9. DOI: <https://10.20960/nh.05450>
16. Vázquez JA, Alonso NC, Reyes U, Reyes KL, Aguilar ÉS, Pérez O, et al. Diabetes mellitus tipo 1. Actualización [Internet]. 2023 [citado 2025 Jul 10]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclin/hosinfson/bis-2023/bis231d.pdf>
17. Kawasaki E. Anti-islet autoantibodies in type 1 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10012. DOI: <https://10.3390/ijms241210012>
18. Phillip M, Achenbach P, Addala A, Albanese-O'Neill A, Battelino T, Bell KJ, et al. Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody-Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(8):1276-98. DOI: <https://10.2337/dci24-0042>
19. Jia X, Yu L. Understanding Islet Autoantibodies in Prediction of Type 1 Diabetes. *J Endocr Soc*. 2024;8(1):bvad160. DOI: <https://10.1210/jendso/bvad160>
20. Goldman JD, Choi H. Teplizumab: The First Treatment to Delay the Progression of Type 1 Diabetes. *Clin Diabetes*. 2023;41(3):474-6. DOI: <https://10.2337/cd23-0033>
21. Kokori E, Olatunji G, Ogieuhi IJ, Aboje JE, Olatunji D, Aremu SA, et al. Teplizumab's immunomodulatory effects on pancreatic β -cell function in type 1 diabetes mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2024;10(1):23. DOI: <https://10.1186/s40842-024-00181-w>



22. Ramos L, Dayan M, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons M, Szypowska A, et al. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2151-61. DOI: <https://10.1056/NEJMoa2308743>
23. Al-Hasani K, Marikar SN, Kaipananickal H, Maxwell S, Okabe J, Khurana I, et al. EZH2 inhibitors promote β -like cell regeneration in young and adult type 1 diabetes donors. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):2. DOI: <https://10.1038/s41392-023-01707-x>
24. Naina S, Al-Hasani K, Khurana I, Kaipananickal H, Okabe J, Maxwell S, et al. Pharmacological inhibition of human EZH2 can influence a regenerative β -like cell capacity with in vitro insulin release in pancreatic ductal cells. *Clin Epigenetics*. 2023;15(1):101. DOI: <https://10.1186/s13148-023-01491-z>
25. Foster TP, Bruggeman BS, Haller MJ. Emerging Immunotherapies for Disease Modification of Type 1 Diabetes. *Drugs*. 2025;85(4):457-73. DOI: <https://10.1007/s40265-025-02150-8>
26. Beese SE, Price MJ, Tomlinson C, Sharma P, Harris IM, Adriano A, et al. A systematic review and network meta-analysis of interventions to preserve insulin-secreting beta cell function in people newly diagnosed with type 1 diabetes: results from randomised controlled trials of immunomodulatory therapies. *BMC Medicine*. 2025;23(1):351. DOI: <https://10.1186/s12916-025-04201-z>
27. Strati M, Moustaki M, Psaltopoulou T, Vryonidou A, Paschou SA. Early onset type 2 diabetes mellitus: an update. *Endocrine*. 2024;85(3):965-78. DOI: <https://10.1007/s12020-024-03772-w>
28. Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, Jędraszak W, Majchrowicz G, Prusinowski F, et al. Type 2 diabetes mellitus: New pathogenetic mechanisms, treatment and the most important complications. *Int J Mol Sci*. 2025;26(3). DOI: <https://10.3390/ijms26031094>
29. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. *J Diabetes*. 2024;16(10):e70014. DOI: <https://10.1111/1753-0407.70014>
30. Chen X, Xie N, Feng L, Huang Y, Wu Y, Zhu H, et al. Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Chin Med J (Engl)*. 2025;138(1):15-27. DOI: <https://10.1097/CM9.00000000000003230>
31. Liu C, Chen H, Ma Y, Zhang L, Chen L, Huang J, et al. Clinical metabolomics in type 2 diabetes mellitus: from pathogenesis to biomarkers. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1501305. DOI: <https://10.3389/fendo.2025.1501305>
32. Wang L, Li L, Liu J, Sheng C, Yang M, Hu Z, et al. Associated factors and principal pathophysiological mechanisms of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1499565. DOI: <https://10.3389/fendo.2025.1499565>
33. Mizukami H, Kudoh K. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology. *J Diabetes Investig*. 2022;13(1):6-13. DOI: <https://10.1111/jdi.13679>
34. Sabitha S, Hegde SV, Agarwal SV, Ns D, Pillai A, Shah SN, et al. Biomarkers of oxidative stress and their clinical relevance in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Cureus*. 2024;16(8):e66570. DOI: <https://10.7759/cureus.66570>
35. Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, Peng G, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):262. DOI: <https://10.1038/s41392-024-01951-9>
36. García H, Barajas FM, Contreras C, Martínez A, Orozco L. De la genómica a la medicina de precisión en diabetes tipo 2. *Gac Med Mex*. 2025;161(1):2-10. DOI: <https://10.24875/gmm.24000301>



37. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, et al. Understanding the genetic architecture of type 2 diabetes: Insights from GWAS and beyond. *Nat Rev Genet.* 2022;23(10):610-22. DOI: <https://10.1038/s41576-022-00456-9>
38. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, Patel RS, Sakaue S, Scholz MB, et al. Polygenic risk scores for type 2 diabetes: clinical utility and ethnic considerations. *Diabetes Care.* 2021;44(11):2432-40. DOI: <https://10.2337/dc21-0456>
39. Heredia M, Gallegos EC. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y sus determinantes. *Enferm glob.* 2022;21:179-202. DOI: <https://10.6018/eglobal.482971>
40. Bohórquez CE, Barreto M, Muvdi YP, Rodríguez A, Badillo MA, Martínez WÁ, et al. Factores modificables y riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos jóvenes; un estudio transversal. *Cienc enferm.* 2020;26. DOI: <https://10.29393/ce26-7fmc70007>
41. Sandri E, Broccolo A, Piredda M. Socio-Demographic, Nutritional, and Lifestyle Factors Influencing Perceived Sleep Quality in Spain, with a Particular Focus on Women and Young People. *Nutrients.* 2025;17(6). DOI: <https://10.3390/nu17061065>
42. Oliveira JF, Silva RM, Andrade TN, Costa TP, Ferreira AM. Emerging environmental risk factors for type 2 diabetes: endocrine disruptors and metabolic imbalance. *Rev Saúde Meio Ambiente.* 2023;9(2):113-24. DOI: <https://10.5935/2526-5393.20230012>
43. Siddiqui I, Baig MM, Khan NA. Environmental and lifestyle determinants of type 2 diabetes mellitus. 2024. DOI: <https://10.21203/rs.3.rs-4738489/v1>
44. Szukiewicz D. Molecular Mechanisms for the Vicious Cycle between Insulin Resistance and the Inflammatory Response in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12). DOI: <https://10.3390/ijms24129818>
45. Sun Y, Shan X, Li M, Niu Y, Sun Z, Ma X, et al. Autoimmune mechanisms and inflammation in obesity-associated type 2 diabetes, atherosclerosis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Funct Integr Genom.* 2025;25(1):84. DOI: <https://10.1007/s10142-025-01587-0>
46. Janochova K, Hüttl M, Marecek Z, Malinska H. Visceral fat and insulin resistance – what we know? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2020;164(1):19-27. DOI: <https://10.5507/bp.2018.062>
47. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients.* 2020;12(5):1305. DOI: <https://10.3390/nu12051305>
48. Wondmkun YT. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3611-6. DOI: <https://10.2147/DMSO.S275898>
49. Mukherjee A, Debbarman T, Banerjee BD, Siddiqi SS. The impact of epigenetics on the pathophysiology of type 2 diabetes and associated nephropathic complications. *Indian J Endocrinol Metab.* 2024;28(6):569-78. DOI: https://10.4103/ijem.ijem_43_24
50. Moya V, Altamirano NF, Revilla C, Altamirano MM. Decoding the Contribution of IAPP Amyloid Aggregation to Beta Cell Dysfunction: A Systematic Review and Epistemic Meta-Analysis of Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2025;26(2). DOI: <https://10.3390/ijms26020767>
51. Wirth F, Heitz FD, Seeger C, Combaluzier I, Breu K, Denroche HC, et al. A human antibody against pathologic IAPP aggregates protects beta cells in type 2 diabetes models. *Nat Commun.* 2023;14(1):6294. DOI: <https://10.1038/s41467-023-41986-0>
52. Ghasemi Gojani E, Rai S, Norouzkhani F, Shujat S, Wang B, Li D, et al. Targeting β -Cell Plasticity: A Promising Approach for Diabetes Treatment. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(7):7621-67. DOI: <https://10.3390/cimb46070453>



53. Wang W, Zhang C. Targeting β -cell dedifferentiation and transdifferentiation: opportunities and challenges. *Endocrine connections*. 2021;10(8):R213-r28. DOI: <https://10.1530/ec-21-0260>
54. Torres J, Monroy IE, Perez J, Solis JM, Camacho ZA, Baca D, et al. Cellular and molecular pathophysiology of gestational diabetes. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21). DOI: <https://10.3390/ijms252111641>
55. Chen F, Kang R, Tang D, Liu J. Ferroptosis: principles and significance in health and disease. *J Hematol Oncol*. 2024;17(1):41. DOI: <https://10.1186/s13045-024-01564-3>
56. Zheng X, Jin X, Ye F, Liu X, Yu B, Li Z, et al. Ferroptosis: a novel regulated cell death participating in cellular stress response, radiotherapy, and immunotherapy. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12(1):65. DOI: <https://10.1186/s40164-023-00427-w>
57. Li J, Cao F, Yin H-l, Huang Z-j, Lin Z-t, Mao N, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*. 2020;11(2):88. DOI: <https://10.1038/s41419-020-2298-2>
58. Jumba K. Epigenetic modifications and diabetes: Unraveling the interplay between genetics, lifestyle, and disease progression. *Res Invent J Public Health Pharm*. 2024;3(3):1-9. DOI: <https://10.59298/RIJPP/2024/3319>
59. Domingo A, Gribble MO, Riffo AL, Haack K, Cole SA, Tellez-Plaza M, et al. Epigenetics of type 2 diabetes and diabetes-related outcomes in the Strong Heart Study. *Clin Epigenetics*. 2022;14(1):177. DOI: <https://10.1186/s13148-022-01392-7>
60. Ortiz PF, Peña SJ, Salazar ZK. Disbiosis intestinal, obesidad y diabetes tipo 2. Una revisión de alcance. *MQRInvestigar*. 2024;8(2):3649-76. DOI: <https://10.56048/MQR20225.8.2.2024.3649-3676>
61. Álvarez J, Fernández JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Miguel S, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(7):519-35. DOI: <https://10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
62. Argotti CF, Villagrán MT, Argotti RD, Robayo DM, Ayuquina MM, Ramírez DK, et al. Impacto de la microbiota intestinal en el control metabólico y la progresión de la diabetes mellitus: un desafío a la sostenibilidad de la salud en el siglo XXI. *Ibero-Am J Educ Soc Res*. 2024;4(S):177-84. DOI: <https://10.56183/iberoeds.v4iS.688>
63. Lee J-H, Lee J. Endoplasmic reticulum (ER) stress and its role in pancreatic β -cell dysfunction and senescence in type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4843. DOI: <https://10.3390/ijms23094843>
64. Seino Y, Yamazaki Y. Pathogenesis of type 2 diabetes in Japan and East Asian populations: Basic and clinical explorations. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2025;101(2):68-74. DOI: <https://10.2183/pjab.101.009>
65. Kulkarni A, Muralidharan C, May SC, Tersey SA, Mirmira RG. Inside the β cell: Molecular stress response pathways in diabetes pathogenesis. *Endocrinology*. 2022;164(1). DOI: <https://10.1210/endocr/bqac184>
66. Rosenstock J, Hsia S, Nevarez L, Eyde S, Cox D, Wu W-S, et al. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist, in Early Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025;0(0). DOI: <https://10.1056/NEJMoa2505669>
67. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, et al. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(10):877-88. DOI: <https://10.1056/NEJMoa2302392>
68. Ma X, Liu R, Pratt EJ, Benson CT, Bhattachar SN, Sloop KW. Effect of Food Consumption on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Once-Daily Orally Administered Orforglipron



(LY3502970), a Non-peptide GLP-1 Receptor Agonist. *Diabetes Ther.* 2024;15(4):819-32. DOI: <https://10.1007/s13300-024-01554-1>

69. Rico J, Daza R, Raad M, Pájaro N, Correa J, Villacob A, et al. Agonistas del receptor GLP-1: desde su efecto fisiológico en el sistema incretina hasta su rol en enfermedad renal diabética. *Arch Med (En línea)*. 2021;17(2):2. DOI: <https://10.3823/1463>

70. Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. *Nefrología (Madr)*. 2023;43(4):399-412. DOI: <https://10.1016/j.nefro.2022.07.008>

71. Allaire JC, Dennis C, Wright EE, Jr., Edelman SV, Masturzo A. Impact of Continuous Glucose Monitoring Sourcing on Real-World Adherence and Health Care Costs: A Comparative Analysis by Insurance Type. *Clin Diabetes*. 2025;43(3):399-408. DOI: <https://10.2337/cd24-0108>

72. Bahia L, Mello KF, Lemos LLP, Costa NL, Mulinari E, Malerbi DA. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring with FreeStyle Libre® in Brazilian insulin-treated patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):242. DOI: <https://10.1186/s13098-023-01208-5>

73. Larrosa M, Martínez S, González LG, Loria V, Lucas Bd. Interacciones microbiota-dieta: hacia la personalización de la nutrición. *Nutr Hosp*. 2022;39:39-43. DOI: <https://10.20960/nh.04309>

74. Fang H, Rodrigues R, Barra NG, Kukje D, Robin N, Mehra A, et al. Postbiotic Impact on Host Metabolism and Immunity Provides Therapeutic Potential in Metabolic Disease. *Endocr Rev*. 2025;46(1):60-79. DOI: <https://10.1210/endrev/bnae025>

75. Abeltino A, Hatem D, Serantoni C, Riente A, De Giulio MM, De Spirito M, et al. Unraveling the Gut Microbiota: Implications for Precision Nutrition and Personalized Medicine. *Nutrients*. 2024;16(22). DOI: <https://10.3390/nu16223806>

76. Lago A, Oualla W, Maldonado C, Valdés S, González I, Doulatram V, et al. The Interactive Effects of Fruit Intake Frequency and Serum miR-484 Levels as Biomarkers for Incident Type 2 Diabetes in a Prospective Cohort of the Spanish Adult Population: The Di@bet.es Study. *Biomedicines*. 2025;13(1). DOI: <https://10.3390/biomedicines13010160>

77. Llauradó G, Cedó L, Climent E, Badia J, Rojo-Martínez G, Flores-Le Roux J, et al. Circulating short-chain fatty acids and Mediterranean food patterns. A potential role for the prediction of type 2 diabetes risk: The Di@bet.es Study. *BMC Medicine*. 2025;23(1):337. DOI: <https://10.1186/s12916-025-04186-9>