

Página del residente

Revisión

Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA): una revisión narrativa

Néstor Andrés Díaz ¹, Salomón Andrés Daguer ¹, Santiago Escalante-Pérez ¹,
Salomé Lopera-Cardona ¹, Laura Restrepo-Álvarez ¹

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Cómo citar: Díaz NA, Daguer SA, Escalante-Pérez S, Lopera-Cardona S, Restrepo-Álvarez L. Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA): una revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e962. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.962>

Recibido: 28/Mayo/2025

Aceptado: 05/Febrero/2026

Publicado: 31/Marzo/2026

Resumen

Contexto: la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es una forma de diabetes con características clínicas, inmunológicas y fisiopatológicas que se superponen entre la diabetes tipo 1 y tipo 2. Su diagnóstico suele retrasarse o confundirse con la diabetes tipo 2, lo que puede afectar negativamente el manejo y pronóstico del paciente.

Objetivo: describir los criterios diagnósticos, los fenotipos clínicos, las complicaciones asociadas y las opciones terapéuticas actuales en pacientes con LADA.

Metodología: se llevó a cabo una revisión narrativa basada en la recopilación no sistemática de la literatura científica disponible. Se consultaron bases de datos como PubMed y Scopus, seleccionando estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones y consensos de expertos relevantes. Se incluyeron artículos en inglés y español, sin aplicar otros criterios formales de inclusión ni evaluación metodológica.


Resultados: se analizaron los criterios diagnósticos propuestos para LADA, los fenotipos clínicos según títulos de autoanticuerpos, y su asociación con características metabólicas y autoinmunes. Asimismo, se revisaron las complicaciones microvasculares y macrovasculares y se expusieron las estrategias terapéuticas actuales dirigidas a preservar la función de las células beta.

Conclusiones: la diabetes autoinmune latente del adulto es una entidad subdiagnosticada que requiere sospecha clínica y la medición de autoanticuerpos en adultos con diagnóstico reciente de diabetes. Su identificación oportuna permite evitar tratamientos inadecuados y facilita intervenciones que podrían preservar la función pancreática y mejorar los desenlaces a largo plazo.

Palabras clave: diabetes mellitus, diabetes autoinmune latente del adulto, diabetes mellitus tipo 1.5, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, complicaciones diabéticas.

Destacados

- La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es una entidad subdiagnosticada con características compartidas con la diabetes tipo 1 y tipo 2.
- Se describen los criterios diagnósticos propuestos, basados en autoanticuerpos, edad de inicio y evolución clínica sin insulina durante los primeros meses.
- Se presentan los fenotipos clínicos según títulos de anticuerpos anti-GAD y su relación con características metabólicas y autoinmunes.
- Se revisan las complicaciones microvasculares y macrovasculares en LADA y su comparación con la diabetes tipo 2.
- Se analiza la evidencia sobre el manejo terapéutico actual, así como las estrategias para preservar la función de las células beta.

 **Correspondencia:** Néstor Andrés Díaz. Universidad Pontificia Bolivariana, Cq 1 # 70-01, Medellín, Colombia.
Correo-e: Ndiaz51@unab.edu.co

Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A narrative review

Abstract

Context: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is a form of diabetes with clinical, immunological, and pathophysiological features that overlap with type 1 and type 2 diabetes. Its diagnosis is often delayed or misclassified as type 2 diabetes, which can negatively affect patient outcomes.

Objective: To describe the diagnostic criteria, clinical phenotypes, associated complications, and current therapeutic options in patients with LADA.

Methodology: A narrative review was conducted based on a non-systematic collection of the available scientific literature. Databases such as PubMed and Scopus were consulted, selecting relevant observational studies, clinical trials, reviews, and expert consensus documents. Articles in English and Spanish were included, without applying additional formal inclusion criteria or methodological assessment.

Results: The review highlights the proposed diagnostic criteria, clinical phenotypes based on autoantibody titers, and their associations with metabolic and autoimmune characteristics. Microvascular and macrovascular complications are discussed, along with current therapeutic strategies aimed at preserving beta-cell function.

Conclusions: LADA is an underdiagnosed condition that requires clinical suspicion and autoantibody testing in adults with recent-onset diabetes. Early identification can prevent inappropriate treatments and enable interventions that may preserve pancreatic function and improve long-term outcomes.

Keywords: Diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes of adults, diabetes mellitus type 1.5, diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, diabetes complications.

Highlights

- Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is an underdiagnosed condition that shares features of both type 1 and type 2 diabetes.
- Diagnostic criteria are discussed, including the presence of autoantibodies, age at onset, and absence of insulin requirement during the first months after diagnosis.
- Clinical phenotypes based on anti-GAD antibody titers are described, along with their association with metabolic and autoimmune characteristics.
- The review examines microvascular and macrovascular complications in LADA and compares them with those observed in type 2 diabetes.
- Current therapeutic strategies and approaches to preserve beta-cell function are analyzed.

Introducción

La condición, también denominada diabetes 1.5, fue descrita por primera vez como "diabetes autoinmune latente en adultos" (LADA, por sus siglas en inglés) durante la década de 1990 y se introdujo como una nueva clasificación en el espectro de la diabetes mellitus (1–2). Esta es una enfermedad multifacética, con una evolución clínica que puede ser muy variable (1). Se ha reportado que hasta un 12 % de los pacientes con diabetes de inicio en la adultez podría padecer LADA (1).

Este tipo de diabetes es autoinmune y se desarrolla de manera progresiva. Aunque los pacientes exhiben marcadores séricos de autoinmunidad, suelen mantener niveles de insulina endógena suficientes durante los primeros meses tras el diagnóstico, lo que retrasa la necesidad de insulino terapia por al menos seis meses (1, 3). El reconocimiento clínico de LADA puede resultar

complejo debido a su presentación superpuesta con otras formas de diabetes en adultos; por ello, se han descrito los fenotipos de la enfermedad, así como los criterios diagnósticos (4). La edad de inicio de la enfermedad y el tiempo transcurrido hasta requerir insulina son factores clave para diferenciar la LADA de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (4).

Fenotipos

Definir un fenotipo específico para los pacientes con LADA es difícil; sin embargo, se han descrito algunas características y grupos de pacientes con el fin de aproximarse a esta clasificación. A diferencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), los individuos con LADA suelen ser diagnosticados a edades más tempranas y presentan un índice de masa corporal (IMC) más bajo (2). Al analizar a pacientes con LADA, se observa que tienden a presentar síndrome metabólico más frecuentemente que aquellos con DM1, pero con menor frecuencia en comparación

con la DM2 (4). Desde la perspectiva de los autoanticuerpos, se divide en dos categorías: LADA tipo 1 y LADA tipo 2 (1).

Aquellos con concentraciones elevadas de anticuerpos anti-GAD (anticuerpos antiglutamato decarboxilasa), también llamados GADA, muestran un perfil clínico más próximo al de la diabetes tipo 1, con menor índice de masa corporal, menores niveles de péptido C, mayor riesgo de cetosis, un periodo más corto libre de insulina y un inicio más temprano de síntomas (1, 4). Adicionalmente, es frecuente la coexistencia de autoinmunidad hacia otros órganos, como la tiroides, las glándulas suprarrenales o la mucosa gástrica, reflejando una activación inmune sistémica (4). En contraste, los pacientes con GADA bajo (LADA 2) suelen tener un fenotipo menos propenso a cetosis, pero tienden a presentar obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares; esto los asemeja más al fenotipo típico de la DM2 (2).

Además de la positividad para GADA, se ha descrito que la positividad para IA-2 se asocia con un perfil clínico más cercano al de la DM2 (4). El autoanticuerpo IA-2 está presente en 30 % de los pacientes con GADA positivo y en 3,4 % de los pacientes con GADA negativo, y es el único autoanticuerpo que se ha asociado con IMC más elevados (1).

Epidemiología

Se proyecta que la prevalencia mundial de diabetes será de 578 millones de casos para el año 2035, según la Federación Internacional de Diabetes (5). En cuanto a la LADA, su prevalencia e incidencia reales son inciertas. Anteriormente, se consideraba una condición poco frecuente, pero se ha demostrado que el problema radica en el subdiagnóstico de la misma, esto debido a la falta de un consenso claro para su identificación (4). Se proyecta que, a medida que mejora su identificación, la LADA podría representar hasta el 10 % de los diagnósticos de diabetes en adultos (5).

La mayoría de los estudios que reportan la prevalencia de LADA se han realizado en Europa y Asia, y no hay datos registrados, o al menos estudios de prevalencia amplia en América Latina (1, 5). Las prevalencias reportadas en estas regiones varían

del 2 % al 18 %, atribuyéndose estas diferencias a factores como la región, la raza, la genética y factores medioambientales (5). Además, otros estudios han mostrado que el anticuerpo contra la decarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD) es el autoanticuerpo más común entre estos pacientes (1, 4, 6). En cohortes de DM1, hasta un 37 % de los pacientes eran mayores de 29 años, lo que podría sugerir el diagnóstico de LADA (7). Los estudios también han demostrado que el anticuerpo anti-GAD se encuentra en un 3,82 % de los casos de DM2 en Europa y un 4,11 % en América del Norte. Asimismo, estudios como el UKPDS han reportado una prevalencia de estos anticuerpos de hasta el 10 % en pacientes con DM2 (6-7).

Fisiopatología

La fisiopatología asociada a esta condición está influenciada por factores genéticos e inmunológicos y, además, por factores ambientales aún en investigación (figura 1) (1-2). Esta se fundamenta en la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra diferentes componentes del islote pancreático, como GAD e IA-2, aunque con una carga de autoanticuerpos generalmente menor que en la DM1 (1). Estudios con gammagrafía pancreática han demostrado la producción de insulinitis, posiblemente mediada por una infiltración linfocítica en los islotes pancreáticos (1, 4). La destrucción de las células beta ocurre de forma más gradual, como resultado de una insulinitis de progresión lenta y en menor grado que en la DM1 (1).

La fisiopatología combina características de la DM1 y la DM2, sugiriendo una base genética mixta (4). Se ha documentado una asociación entre la LADA y determinados alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), especialmente HLA-DRB1*04, HLA-DQB1*03:02, HLA-DRB1*03:01 (2-4, 6-7). En distintas cohortes, se ha reportado la presencia de los haplotipos HLA-DR3, DR4 y la combinación DR3/DR4 en aproximadamente el 28 %, 27 % y 22 % de los casos, respectivamente, lo que refuerza la base autoinmune de la enfermedad (2-4, 6-7). Esto condiciona una susceptibilidad genética que, si bien está documentada, se reporta como menor que la de la DM1 (1, 4).

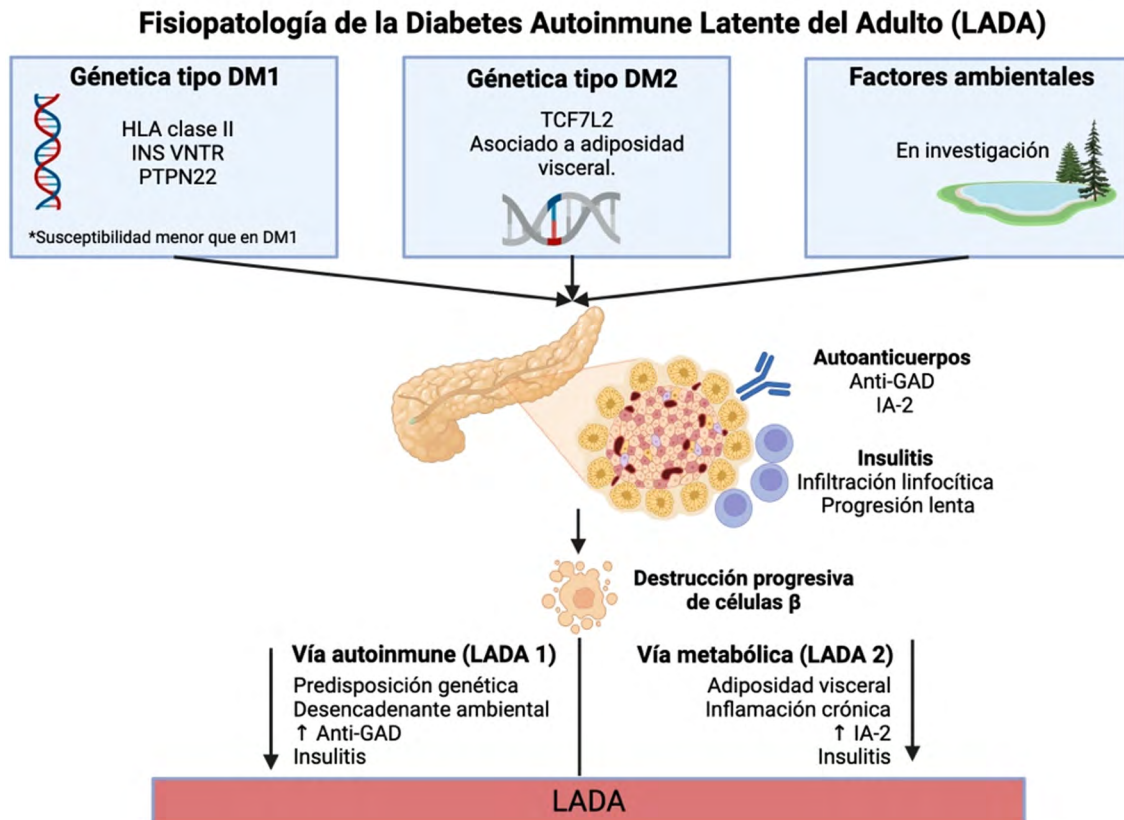


Figura 1. Fisiopatología

LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GADA: anticuerpos anti-glutamato descarboxilasa (anti-GAD65); IA-2A: anticuerpos contra la proteína asociada a insulinoma 2; HLA: antígeno leucocitario humano; DRB1 y DQB1: genes del complejo mayor de histocompatibilidad clase II; INS-VNTR: región de repeticiones en tándem del gen de la insulina; PTPN22: proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22; TCF7L2: factor de transcripción 7-like 2.

Fuente: elaboración propia.

Además del complejo mayor de histocompatibilidad, se ha demostrado que la LADA comparte genes asociados con los otros tipos de diabetes (7). Con la DM1 se han documentado polimorfismos en algunos genes, como HLA, INS VNTR y PTPN22; con la DM2, genes como TCF7L2, especialmente en pacientes con sobrepeso. Cabe resaltar que no todos los estudios han encontrado asociación con este último (1-2, 4, 7-8). Retomando los fenotipos de LADA, se ha documentado la presencia de PTPN22 con títulos altos de anti-GAD como en el LADA 1, y de TCF7L2 con títulos más bajos, como en el LADA

2. Se han realizado estudios en los que se evalúa la carga genética de LADA basada en puntajes poligénicos para 69 polimorfismos de nucleótido único, encontrando que, si bien tanto la DM1 como la LADA resultaron positivas, el puntaje fue menor para esta última (8).

Teniendo en cuenta lo anterior y este componente genético mixto, se plantean dos vías para el desarrollo de LADA. Por un lado, un paciente con una predisposición genética que es expuesto a un desencadenante, llevando al desarrollo de los anticuerpos GADA, produciendo insulinitis y finalmente la enfermedad (4). La otra vía de la

enfermedad se describe en pacientes con adiposidad visceral, lo que genera una inflamación crónica de bajo grado que desencadena la producción de los autoanticuerpos IA-2, insulinitis y culmina en el desarrollo de la diabetes (4, 7).

Diagnóstico

El diagnóstico de LADA, según el último consenso internacional de la Asociación Americana

de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) 2020, consta de tres criterios principales (2) (figura 2):

1. La presencia de autoanticuerpos.
2. El inicio de la enfermedad en la edad adulta (usualmente por encima de los 30 años).
3. No requerir inicialmente tratamiento con insulina dentro de los primeros seis meses después del diagnóstico.

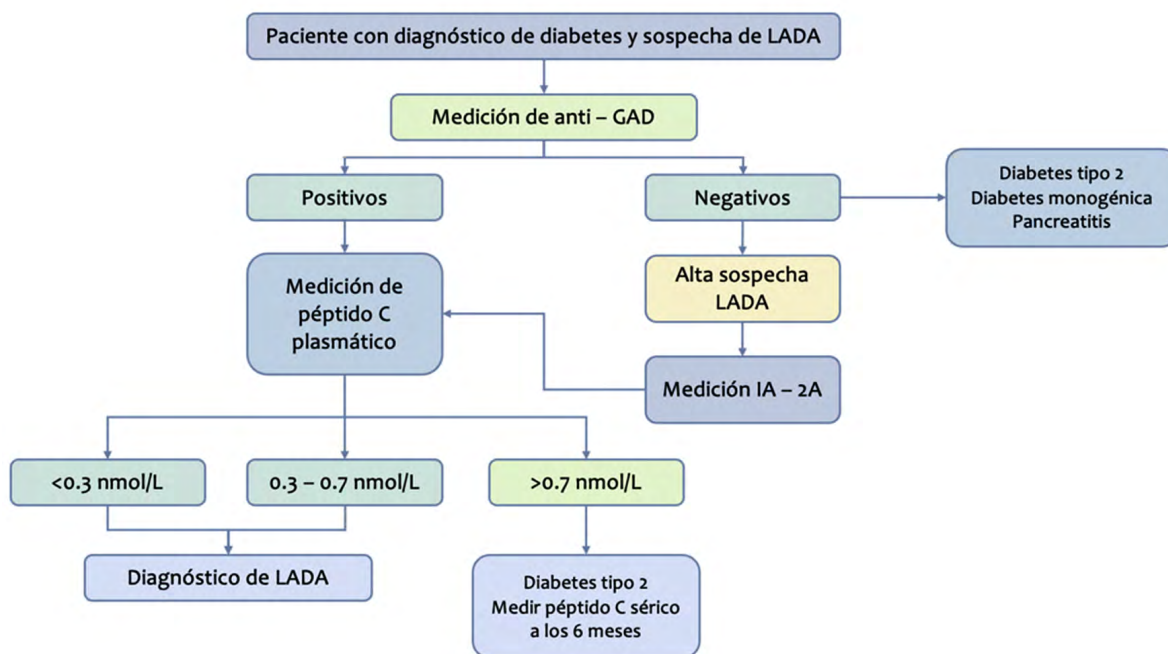


Figura 2. Algoritmo diagnóstico LADA

LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; DM2: diabetes mellitus tipo 2; anti-GAD o GADA: anticuerpos contra la glutamato descarboxilasa (GAD65); IA-2A: anticuerpos contra la proteína asociada a insulinoma tipo 2.

Fuente: elaboración propia.

Los autoanticuerpos más comúnmente detectados son los anti-GAD, que se encuentran en aproximadamente el 90 % de los pacientes con LADA (3). Sin embargo, se han encontrado otros autoanticuerpos, aunque con menor frecuencia, como IA-2A y ZnT8A (3, 4). La detección de GADA se considera la más confiable debido a que se mantiene a lo largo de la evolución de la enfermedad, aunque estudios longitudinales han

demostrado que los GADA pueden desaparecer en aproximadamente el 59 % de los pacientes después de 10 años (9), con una tasa de fluctuación del 20 % observada en un período de tres años (10).

El péptido C, que es un indicador de la función residual de las células beta, tiende a disminuir de manera más gradual que en la DM1 (11). Se ha identificado una relación positiva entre la edad al momento de diagnóstico de la diabetes autoinmune y

los niveles de péptido C en ayunas. Específicamente, los individuos con LADA presentan niveles de péptido C más elevados tras la estimulación con una prueba de tolerancia a la comida mixta, en comparación con aquellos que padecen DM1 clásica (11). El algoritmo diagnóstico de la ADA propone unos niveles de péptido C altos por encima de 600 pmol/L, indeterminados entre 200 y 600 pmol/L y bajos menores de 200 pmol/L, siendo este último indicativo de destrucción autoinmune de la célula beta (12).

Se han desarrollado escalas de predicción basadas en el IMC, el control glicémico, la pérdida de peso, la edad, los síntomas de hiperglicemia y los antecedentes personales o familiares de autoinmunidad; sin embargo, estas aún no han sido validadas (13). En un estudio prospectivo, basado en hallazgos clínicos previamente descritos en pacientes con LADA, la aplicación de un puntaje clínico mostró que aquellos sujetos que cumplían con dos o más criterios presentaban una sensibilidad del 90 % y especificidad del 71 % para el diagnóstico de LADA, con un valor predictivo negativo del 99 % (14). De forma similar, un estudio de cohorte clínica demostró que un enfoque de tamizaje orientado por características clínicas permitió aumentar la eficiencia, identificando autoanticuerpos pancreáticos en aproximadamente un tercio de los pacientes clínicamente seleccionados, sin permitir estimar la sensibilidad global del método (15).

Comparación de diabetes tipo 1, tipo 2 y LADA

Los pacientes con LADA pueden mostrar características tanto de la DM1 como de la DM2: poliuria, polidipsia y pérdida de peso, así como resistencia a la insulina y obesidad (tabla 1). A diferencia de la DM1, que a menudo se diagnostica en la infancia o adolescencia, la LADA se diagnostica en adultos y progresa más lentamente (16). En

Polonia se realizó un estudio en el que se analizaron casos nuevos de diabetes mellitus (17), los resultados mostraron que el IMC y la circunferencia de cintura de los pacientes con LADA al momento del diagnóstico eran menores que en los pacientes con DM2 (17).

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para LADA, lo que refleja una superposición con la DM2. Sin embargo, los pacientes con LADA tienden a ser más delgados que los pacientes con DM2 y presentan una menor resistencia a la insulina (4). El estudio de caso y controles sueco (ESTRID) y el estudio prospectivo HUNT en Noruega, concluyeron que tanto el sobrepeso como la obesidad están asociados con un mayor riesgo de LADA (18). En el estudio sueco ESTRID, la obesidad se asoció con un aumento en el riesgo de LADA (OR = 2,93; IC 95 % = 2,17– 3,97), mientras que en el estudio HUNT en Noruega, el riesgo fue aún más alto (HR = 6,07; IC 95 % = 3,76– 9,78). Los resultados también revelaron que la obesidad en pacientes con LADA está acompañada de un fenotipo más similar a la DM2, con una mayor resistencia a la insulina y una mejor función de las células beta que en sus contrapartes con LADA de peso normal (18). Además, la obesidad y la historia familiar de diabetes se asociaron con un mayor riesgo de LADA y DM2, lo que sugiere que los factores de resistencia a la insulina podrían desencadenar el desarrollo de LADA incluso bajo condiciones autoinmunes (19).

Como ya se mencionó anteriormente, los pacientes con LADA con títulos altos tienen mayor probabilidad de presentar otras enfermedades autoinmunes en comparación con DM2, al tener anticuerpos positivos como los anti-peroxidasa tiroidea, anti-transglutaminasa, anti-célula parietal gástrica o anti-21-hidroxilasa. La prevalencia es similar a la de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 clásica (20).

Tabla 1. Diferencias entre LADA, DM1 y DM2

Características	LADA	DM1	DM2
Edad de diagnóstico	> 30 años	Infancia/adolescencia (raramente en la edad adulta)	Edad adulta (raramente antes)
Antecedentes familiares de diabetes	Negativo o positivo	Negativo o positivo	Frecuentemente positivo
Susceptibilidad HLA	Elevada	Muy elevada	Levemente elevada
Comienzo	Subclínico (raramente agudo)	Agudo	Silencioso/subclínico
Tasa de complicaciones a largo plazo al diagnóstico	Bajo	Bajo	Alto
Riesgo de complicaciones agudas al diagnóstico	Bajo	Aumentado	Levemente aumentado
Niveles de péptido C al diagnóstico	Niveles bajos pero detectables	No detectable (raramente disminuido)	Normal a aumentado
Autoinmunidad	Levemente aumentada	Aumento importante	Ausente
Cetosis	Extraño	Extraño	Extraño
Resistencia a la insulina	Aumento/sin cambios	Ausente (raramente aumenta)	Aumento
Función de la célula β	Disminuido	Pérdida de función	Aumentado o normal
Requerimiento de insulina	> 6 meses después del diagnóstico	Desde el diagnóstico	Ausente o años después
Índice de masa corporal	Normal (raramente sobrepeso u obesidad)	Normal (o bajo peso)	Sobrepeso u obesidad
Riesgo cardiovascular	Aumentado	Aumentado	Aumentado
Perfil lipídico	Normal a hipertrigliceridemia	Normal	Frecuentemente hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia

Fuente: (4, 13, 21).

LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; DM1: diabetes mellitus tipo 1;
DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Fuente: elaboración propia.

Complicaciones microvasculares

Algunos estudios han investigado el riesgo de complicaciones en pacientes con LADA, encontrando que, en comparación con los pacientes con DM2 sin anticuerpos anti GAD, el riesgo de complicaciones y muerte es muy similar, excepto por una menor prevalencia e incidencia de microalbuminuria al momento del diagnóstico y durante el seguimiento en los pacientes con LADA (22). Según un estudio transversal en una población china, los pacientes con un diagnóstico de LADA de menos de 5 años presentaban una menor prevalencia de nefropatía y retinopatía diabética en comparación con aquellos con diabetes tipo 2 (23).

A medida que aumentaba la duración de LADA, el riesgo de complicaciones también se incrementaba hasta alcanzar un nivel de riesgo similar al observado en aquellos con diabetes tipo 2. Cuando la duración del diagnóstico superaba los 5 años, el riesgo de complicaciones era similar en ambos grupos (23). De acuerdo con el estudio BOTNIA, los pacientes con LADA con una duración de enfermedad de más de 5.5 años tenían también más de cinco veces más probabilidades de presentar retinopatía (24). En la mayoría de los estudios que examinan la neuropatía diabética, se ha encontrado que los pacientes con LADA presentan una mayor prevalencia de neuropatía diabética que aquellos con DM2 (22, 24–26).

Complicaciones macrovasculares

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, algunos estudios han demostrado que los pacientes con LADA muestran un perfil lipídico más favorable, cifras de presión arterial reducidas y un índice de masa corporal y adiposidad central más bajos en comparación con los pacientes con DM2, lo que implicaría un menor riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica (26–28). En el estudio BOTNIA, citado anteriormente, se demostró que la prevalencia de la enfermedad coronaria y cerebrovascular era similar en pacientes con LADA en comparación con aquellos con DM2, y tampoco se observó una diferencia significativa en la mortalidad (23). Esto es consistente con los resultados del estudio Fremantle, cuyo objetivo fue comparar la prevalencia e incidencia de complicaciones crónicas y mortalidad

en LADA frente a la DM2. Dicho estudio encontró que no había una diferencia significativa en términos de infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular y mortalidad cardiovascular o por todas las causas entre ambos grupos (22).

Tratamiento

Aunque los pacientes con LADA se están detectando cada vez con mayor frecuencia, todavía no existen lineamientos sobre cómo tratar a estos pacientes. La mayoría de ellos son manejados con terapia para la diabetes mellitus tipo 2 y pueden progresar hacia la dependencia de insulina. El principal objetivo del tratamiento en estos pacientes jóvenes es lograr un buen control metabólico y mantener la función de las células beta para impedir la progresión hacia la destrucción del tejido, minimizando así la probabilidad de complicaciones a largo plazo (4).

Un primer consenso de expertos sobre el diagnóstico y tratamiento de la LADA se publicó en 2020 (2). En este consenso se propone un manejo basado en los niveles de péptido C para guiar el tratamiento. Cuando los niveles de péptido C son inferiores a 0,3 nmol/L, el manejo debe ser con insulina (2). Para niveles entre 0,3 y 0,7 nmol/L, se recomienda el uso de antidiabéticos orales como metformina, iDPP4 (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4), aGLP1 (agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1) y TZD (tiazolidinedionas), con una evaluación periódica para determinar la necesidad de insulina a largo plazo (1). A continuación, se mencionan algunas de las terapias que han sido estudiadas en este tipo de diabetes (2).

Cambios en el estilo de vida

Se indica una pérdida de peso moderada de ser necesario, junto con el aumento de la actividad física y la reducción de la ingesta de alcohol. A pesar de la numerosa evidencia que demuestra su utilidad en otras patologías, aún se necesitan más investigadores que prueben su efecto en pacientes con LADA (2). El tabaquismo ha sido tradicionalmente relacionado con un mayor riesgo de resistencia a la insulina, una característica común tanto en la DM2 como en la LADA; sin embargo, algunos estudios sugieren que los fumadores con

LADA pueden presentar una menor gravedad en la respuesta autoinmune (1).

Un estudio realizado en Suecia evaluó el vínculo entre el tabaquismo y el riesgo de LADA, y documentó que los fumadores pesados (≥ 15 paquetes-año) tenían un riesgo 37 % mayor de LADA (OR = 1,37; IC 95 % = 1,02-1,84) y un riesgo aún mayor de diabetes tipo 2 (OR = 1,53; IC 95 % = 1,25-1,88) (29). Los fumadores pesados con LADA también mostraron una mayor resistencia a la insulina (HOMA-IR) y una mayor función de las células beta (HOMA- β), pero niveles más bajos de anticuerpos GAD en comparación con los no fumadores. Estos hallazgos sugieren que el tabaquismo exacerba la resistencia a la insulina, lo que resulta en un mayor riesgo tanto de LADA como de DM2 (29).

Terapias farmacológicas

Insulina

La insulina es el pilar fundamental del tratamiento para los pacientes con pérdida completa de la función de las células beta. Se ha documentado que, tras un seguimiento de 6 años, un 80 % de los pacientes ya eran insulino dependientes (4, 21). En aquellos diagnosticados recientemente, la administración temprana de insulina mejora el control metabólico y ayuda a proteger las células beta, lo que puede disminuir la progresión y, retomando la fisiopatología de la misma, presentar una insulinitis menos severa que en los pacientes que no la utilizan (4). Esto se fundamenta en la reducción de la expresión de antígenos en las células beta, lo que podría prevenir su destrucción autoinmune y la acumulación de amiloide (30). Un estudio comparó el uso temprano de insulina frente al tratamiento convencional con agentes orales (metformina y/o sulfonilureas) en pacientes con LADA durante un seguimiento de tres años (31).

Los resultados mostraron que los pacientes tratados con insulina desde el inicio mantuvieron un mejor control metabólico, reflejado en niveles estables de HbA1c (7.3 % al inicio y 7.2 % a los 36 meses) (31). En contraste, en el grupo tratado con agentes orales, el control glucémico se deterioró significativamente, con un aumento de HbA1c del 7.0 % al 7.5 % a los 36 meses ($p = 0,006$). Se consideró la función de las células beta midiendo

los niveles de péptido C, encontrando en ambos grupos un deterioro progresivo de la función de las células beta, sin diferencia entre ellos. El grupo tratado con insulina, sin embargo, mostró una tendencia hacia una mejor preservación de la función de las células beta. A los 36 meses, el 61 % de los pacientes tratados con insulina tenían niveles de péptido C por encima de 0,5 nmol/L, frente al 86 % en los pacientes tratados con medicamentos antidiabéticos orales; sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística (31).

Agentes sensibilizadores de la insulina (metformina y tiazolidinedionas)

Los sensibilizadores de la insulina, como la metformina y las tiazolidinedionas (TZD), son utilizados comúnmente en pacientes con DM2. Ambos cuentan con evidencia a favor de un mejor control metabólico en los pacientes con LADA; sin embargo, la metformina no ha demostrado retrasar el deterioro de la célula beta. Lo anterior contrasta con las TZD, que poseen propiedades antiinflamatorias y pueden inhibir la actividad de las células T autorreactivas, disminuyendo el estrés oxidativo y la apoptosis (30). Un estudio comparó el uso de insulina sola frente a insulina combinada con rosiglitazona en pacientes con LADA (32). Después de 12 meses, los pacientes con insulina más rosiglitazona mantuvieron niveles estables de péptido C postprandial (PCP) y *delta C-peptide* (Δ CP), mientras que en el grupo tratado solo con insulina estos niveles disminuyeron significativamente (PCP = 1,68 a 0,61 nmol/L, $p = 0,028$). A los 18 meses, esta tendencia se mantuvo, con mayores descensos de PCP y Δ CP en el grupo de insulina sola. Además, el grupo de terapia combinada requirió menores dosis diarias de insulina (14,8 vs. 26,4 U/día, $p = 0,032$), lo que sugiere que la combinación de insulina y rosiglitazona puede ayudar a preservar las células beta en pacientes con LADA (32).

Sulfonilureas

Este grupo de medicamentos, utilizado principalmente en la diabetes tipo 2, aunque en menor medida actualmente por el riesgo de hipoglucemia asociado, ha sido estudiado en LADA. Sin embargo, se ha documentado que los pacientes con sulfonilureas y LADA presentan una mayor

pérdida de la función de las células beta, un peor control metabólico y, finalmente, una dependencia más rápida de la insulina (4). Un estudio comparó la intervención temprana con insulina frente al uso de sulfonilureas (SU) en pacientes con LADA o DM1 de progresión lenta (SPIDDM) (33). Los resultados mostraron que el 43 % de los pacientes en el grupo de SU progresaron a un estado dependiente de insulina, en comparación con solo el 10 % en el grupo tratado con insulina ($p = 0,003$). Además, el análisis longitudinal demostró que los valores de péptido C se preservaban mejor en el grupo tratado con insulina que en el de SU. El tratamiento con insulina, un título bajo de GAD y la preservación de la función de las células beta fueron factores clave en la prevención de la progresión hacia la dependencia de insulina (33).

Inhibidores de DPP4 e inhibidores de SGLT2

Los inhibidores de DPP4 han mostrado, en estudios animales, una posible preservación de las células beta mediante el control de la insulinitis, aunque con evidencia aún limitada (4, 30). Se evaluó el uso de sitagliptina junto con insulina frente al uso de insulina sola en pacientes con LADA. Después de 12 meses, el grupo tratado con sitagliptina mantuvo niveles estables de péptido C en ayunas y postprandiales, mientras que en el grupo tratado únicamente con insulina estos niveles disminuyeron significativamente ($p < 0,05$) (34). Los niveles de péptido C postprandiales a las 2 horas fueron significativamente más altos en el grupo con sitagliptina al final del estudio (843,0 vs. 563,3 pmol/L, $p < 0,01$), sugiriendo que la sitagliptina puede ayudar a preservar la función de las células beta (34). Adicionalmente, en el tratamiento con linagliptina frente a glimepirida en pacientes con LADA durante 2 años, los niveles de péptido C en ayunas aumentaron significativamente en el grupo tratado con linagliptina (de 821 a 917 pmol/L) y disminuyeron en el grupo con glimepirida (de 1,326 a 1,221 pmol/L) después de 52 semanas (35). Las comparaciones entre ambos mostraron resultados significativos en las semanas 28 y 52 ($p < 0,001$) (35).

Por su parte, los inhibidores de SGLT2 han demostrado ser efectivos en la disminución de los niveles de HbA1c en pacientes con DM2; sin

embargo, su efectividad en LADA y su impacto en las células beta no están claramente descritos (30). Aunque no se han realizado estudios específicos en pacientes con LADA, los iSGLT2 se han evaluado en pacientes con DM1 y han mostrado beneficios como reducción de HbA1c, menor variabilidad glucémica, pérdida de peso y disminución en las dosis de insulina (30). No obstante, presentan un mayor riesgo de cetoacidosis diabética (CAD), especialmente en pacientes con bajo índice de masa corporal ($IMC < 27 \text{ kg/m}^2$) (30). Este riesgo es importante en pacientes con LADA con niveles bajos de péptido C ($< 0,3 \text{ nmol/L}$), quienes presentan un mayor riesgo de progresión hacia la deficiencia de insulina (2). Por lo tanto, los iSGLT2 pueden utilizarse con precaución, monitoreando los cuerpos cetónicos y suspendiendo su uso en situaciones de estrés metabólico con niveles de péptido C entre 0,3 y 0,7 nmol/L que tengan adicionalmente otro beneficio cardiorrenometabólico (2).

Análogos GLP-1

Los análogos del GLP-1, como la dulaglutida, en los estudios AWARD demostraron reducir los niveles de HbA1c y preservar la función de las células beta en pacientes con LADA, particularmente en aquellos con obesidad, sin causar hipoglucemia (4, 30). También, es muy importante mencionar la evidencia en pacientes con riesgo cardiovascular. Estudios en animales no obesos han encontrado que este grupo de medicamentos disminuye la apoptosis de las células beta, promueve su regeneración y podría evitar la progresión de la enfermedad (30).

Un análisis post hoc que evaluó la eficacia del tratamiento con dulaglutida en el control glucémico en pacientes con LADA, identificados a través de la presencia de anticuerpos anti GAD (GADA), en comparación con pacientes con DM2 negativos para GADA, utilizó datos de tres ensayos clínicos (AWARD-2, AWARD-4 y AWARD-5) que investigaron el uso de dulaglutida, un agonista del receptor de GLP-1 (36). Los resultados mostraron que la dulaglutida fue efectiva en reducir los niveles de HbA1c tanto en pacientes GADA positivos como en GADA negativos, con reducciones comparables en ambos grupos; sin embargo, se observó una mayor reducción numérica en los pacientes con títulos bajos de GADA en comparación con aquellos con títulos altos. Estos hallazgos sugieren que la

dulaglutida es una opción eficaz para el tratamiento de pacientes con LADA, sin un aumento significativo en eventos de hipoglucemia (36).

Un reporte de caso publicado en Italia describe a una paciente de 34 años con LADA que presentaba hipoglicemias con el manejo con insulina, por lo que se instauró manejo con semaglutida. Con este manejo, se logró mantener un control glucémico estable durante cinco años de seguimiento, con niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) que oscilaron entre 5,9 % y 7,1 %. Tras un incremento en la HbA1c a los 36 meses, el ajuste de la dosis de semaglutida permitió normalizar los niveles a 5,8 % al final del estudio.

Adicionalmente, se observó una preservación significativa de la función de las células beta, reflejada en un aumento del péptido C en ayunas de 0,65 ng/mL al diagnóstico a 1,3 ng/mL a los cinco años, acompañado de mejoras en la respuesta del péptido C bajo estímulo. Los autores concluyen que la semaglutida no solo es eficaz en el control glucémico, sino que también podría contribuir a preservar la función de las células beta sin inducir hipoglucemia, retrasando potencialmente la necesidad de insulina en pacientes con LADA. Sin embargo, se trata de un reporte de caso, por lo que se requieren más estudios para evaluar este posible beneficio (37).

Estrategias de preservación de células beta

Se encuentran en investigación y desarrollo moléculas para uso como inmunoterapia, con el objetivo de contrarrestar la respuesta del sistema inmune contra las células beta (4, 30). El uso del compuesto poliglucósido de Tripterygium ha mostrado efectos reguladores en la respuesta inmune humoral y celular, con un efecto regulador sobre los linfocitos T y, por ende, generando preservación de las células B. Asimismo, se busca identificar la relación entre la microbiota intestinal y este tipo de diabetes (38).

Se ha documentado un posible efecto inmunomodulador de la suplementación de vitamina D, lo que podría influir en la tolerancia inmune y ejercer un rol antiinflamatorio (39). Adicionalmente, se han documentado los elementos de respuesta a la vitamina D en las regiones promotoras del gen

de la insulina, por lo que se estudia su influencia como estímulo de la expresión del gen y, por ende, de la secreción de insulina, lo cual finalmente podría mantener la viabilidad de la célula beta. Estudios en ratones han demostrado una menor incidencia de diabetes tipo 1 en aquellos con niveles normales de vitamina (40). Si bien se ha documentado la deficiencia de vitamina D en los pacientes con diabetes, los resultados de los estudios aún no son concluyentes y se requiere mayor evidencia que demuestre un beneficio claro de la suplementación en esta población (39–40). En este contexto, están en desarrollo estrategias inmunomoduladoras con inyecciones intralinfáticas de GAD-alum más vitamina D en 14 pacientes con LADA. Un estudio realizado en Suecia demostró, a los cinco meses, que esta terapia fue segura, bien tolerada y mostró una preservación estable de la función de las células beta, lo que sugiere un potencial para retrasar la progresión hacia la insulinodependencia en pacientes altamente autoinmunes (41).

El estudio fase 3 PROTECT demostró que dos ciclos de teplizumab preservan significativamente la función de la célula beta en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico (42). Aunque no se observaron mejoras clínicas secundarias (HbA1c, insulina, tiempo en rango), la intervención inmunomoduladora temprana mostró un beneficio biológico, con niveles de péptido C superiores en el grupo de intervención a la semana 78, con una diferencia de 0,13 pmol/mL (IC 95 % = 0,09–0,17; $p < 0,001$), y manteniendo un pico de péptido C significativo del 94 % en el grupo de intervención frente a 79 % comparado con placebo (42). Si bien el ensayo fue en DM1, la DM tipo LADA comparte una base autoinmune similar, por lo que se están iniciando estudios que evalúan este enfoque en dicha población.

Un reciente artículo de revisión publicado en *Current Opinion in Endocrinology*, Diabetes and Obesity explora el estado actual de la inmunoterapia específica de antígenos (ASIT) como estrategia para inducir tolerancia inmunológica en la diabetes tipo 1 (43). Esta aproximación busca preservar la función de las células beta mediante la administración de autoantígenos como proinsulina, ya sea en forma exógena o a través de plataformas de ADN plasmídico que permiten su expresión endógena con modificaciones postraduccionales. Aunque

los estudios clínicos iniciales han demostrado seguridad, la eficacia tolerogénica aún es limitada y parece depender del uso combinado de antígenos con moduladores inmunes (como citoquinas) y una correcta selección de pacientes (43). Esta estrategia podría tener un valor particular en formas lentas como la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), al ofrecer una oportunidad de intervención temprana con bajo impacto sobre la inmunidad general.

La rosiglitazona, un agente sensibilizador de la insulina, ha sido objeto de diversos estudios clínicos enfocados en su seguridad y eficacia en individuos con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). La evidencia disponible indica que su administración, ya sea como tratamiento único o en combinación con insulina, podría ser ventajosa para mantener la función de las células beta (38). Este efecto protector parece estar mediado por la inhibición de las vías inflamatorias asociadas al factor nuclear de células T activadas (NFAT) y al factor nuclear kappa B (NF- κ B), además de potenciar la acción reguladora de las células T CD4+CD25+, lo que ayudaría a prevenir la destrucción inmunomediada de las células beta (38).

Limitaciones

En cuanto a las limitaciones, este trabajo corresponde a una revisión narrativa basada en una selección de artículos realizada por los autores, sin una búsqueda sistemática ni una evaluación formal de la calidad mediante herramientas estandarizadas, lo que implica un potencial sesgo de selección inherente a este tipo de estudios. Además, la evidencia disponible es heterogénea y, en varios casos, aún preliminar, lo que limita la solidez de algunas conclusiones. No obstante, las revisiones narrativas constituyen una parte importante de la evidencia al integrar y contextualizar el conocimiento disponible. En este sentido, este estudio aporta una síntesis crítica y actualizada, con utilidad para la práctica clínica y para orientar futuras investigaciones.

Conclusiones

La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es una forma de diabetes que inicia en la adultez, con progresión lenta y características mixtas entre la diabetes tipo 1 y 2. Los pacientes con LADA suelen tener menor IMC y un diagnóstico más temprano que los pacientes de tipo 2, pero presentan mayor frecuencia de síndrome metabólico que los de tipo 1. Se distinguen dos subgrupos: LADA 1, con un perfil más similar al de la diabetes tipo 1, y LADA 2, con características más cercanas a la diabetes tipo 2.

Su diagnóstico se basa en tres criterios: la presencia de autoanticuerpos positivos, debut en adultos y el no requerimiento de insulina en los primeros seis meses. Comparte complicaciones con ambos tipos de diabetes, destacando mayor prevalencia de neuropatía frente a la diabetes tipo 2, pero con un mejor perfil cardiometabólico. El abordaje terapéutico debe adaptarse a cada paciente e incluye tanto intervenciones sobre hábitos como estrategias farmacológicas dirigidas a preservar la función beta.

Contribución de los autores

Néstor Andrés Díaz: conceptualización, investigación y metodología, escritura del borrador original, correcciones y de edición; Salomón Andrés Daguer: conceptualización, supervisión, validación, escritura, correcciones y de edición; Santiago Escalante-Pérez: conceptualización, escritura, correcciones y de edición; Salomé Lopera-Cardona: conceptualización, escritura, correcciones y de edición; Laura Restrepo Álvarez: conceptualización, escritura, correcciones y de edición.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para la realización o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés relacionados con la realización o publicación de este artículo.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que no hay implicaciones éticas en el desarrollo del presente manuscrito.

Uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que se utilizó inteligencia artificial únicamente como herramienta de apoyo para mejorar la redacción y claridad del manuscrito. No fue empleada para la generación de datos ni para la interpretación de resultados. Los autores asumen plena responsabilidad por el contenido del artículo.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos previamente publicados en acceso abierto sobre este artículo. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: Current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:674–686. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.99>
- [2] Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: A consensus statement from an international expert panel. *Diabetes.* 2020;69(10):2037–2047. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>
- [3] Cabrera Rode E, Licea Puig ME. Nueva definición, prevalencia, caracterización y tratamiento de la diabetes autoinmune latente del adulto. *Rev Cuba Endocrinol.* 2008;19(1).
- [4] Pozzilli P, Pieralice S. Latent autoimmune diabetes in adults: Current status and new horizons. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(2):147–159. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.147>
- [5] 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.* 2023;82:28–41. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03424-5>
- [6] Pollak CF, Vásquez AT. Diabetes autoinmune (latente) del adulto. *Rev Med Chile.* 2012;140(11):1476–1481. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012001100015>
- [7] Ravikumar V, Ahmed A, Anjankar A. A review on latent autoimmune diabetes in adults. *Cureus.* 2023;15(10):e47915. <https://doi.org/10.7759/cureus.47915>
- [8] Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia.* 2022;65:1758–1769. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05769-4>
- [9] Sørgjerd EP, Skorpen F, Kvaløy K, Midthjell K, Grill V. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: The HUNT study, Norway. *Diabetologia.* 2012;55(2012):1310–1318. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2463-y>
- [10] Huang G, Yin M, Xiang Y, Li X, Shen W, Luo S, et al. Persistence of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) is associated with clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults: A prospective study with 3-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(6):615–622. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2779>
- [11] Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): Half way between type 1 and type 2 diabetes: Action LADA 9. *BMC Endo Dis.* 2015;15(1):1. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-15-1>
- [12] American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 2. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes—2026. *Diabetes Care.* 2026;49(S1):S27–49. <https://doi.org/10.2337/dc26-S002>
- [13] Pieralice S, Pozzilli P. Latent autoimmune diabetes in adults: A review on clinical implications and management. *Diabetes Metab J.* 2018;42(6):451–464. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0190>
- [14] Fourlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care.* 2006;29(5):970–975. <https://doi.org/10.2337/diacare.295970>
- [15] Monge L, Bruno G, Pinach S, Grassi G, Maghenzani G, Dani F, et al. A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. *Diabet Med.* 2004;21(5):456–459. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01177.x>
- [16] Davies H, Brophy S, Fielding A, Bingley P, Chandler M, Hilldrup I, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in South Wales: Incidence and characterization. *Diabet Med.* 2008;25(11):1354–1357. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02580.x>
- [17] Szepietowska B, Głębocka A, Puch U, Gorska M, Szelachowska M. Latent autoimmune diabetes in adults in a population-based cohort of Polish patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Arch Med Sci.* 2012;8(3):491–495. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.29405>
- [18] Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: Results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia.* 2018;61:1333–1343. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4596-0>
- [19] Krokstad S, Langhammer A, Hveem K, Holmen TL, Midthjell K, Stene TR, et al. Cohort profile: the HUNT study, Norway. *Int J Epidemiol.* 2013;42(4):968–977. <https://doi.org/10.1093/ije/dys095>
- [20] Schloot NC, Pham MN, Hawa MI, Pozzilli P, Scherbaum WA, Schott M, et al. Inverse relationship between organ-specific autoantibodies and systemic immune mediators in type 1 diabetes and type 2 diabetes: Action LADA 11. *Diabetes Care.* 2016;39(11):1932–1939. <https://doi.org/10.2337/dc16-0293>
- [21] Lundholm MD, Zhou K. Latent autoimmune diabetes in adults: Not type 1, not type 2, a little of both. *Cleve Clin J Med.* 2025;92(12):757–763. <https://doi.org/10.3949/ccjm.92a.25069>
- [22] Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TME. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: The Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med.* 2008;25(10):1245–1250. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02562.x>
- [23] Lu J, Hou X, Zhang L, Hu C, Zhou J, Pang C, et al. Associations between clinical characteristics and chronic complications in latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes. *Diabet Metab Res Rev.* 2015;31(4):411–420. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2626>
- [24] Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care.* 1999;22(8):1347–1353. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1347>
- [25] Wang C, Lu J, Lu W, Yu H, Jiang L, Li M, et al. Evaluating peripheral nerve function in asymptomatic patients with type 2 diabetes or latent autoimmune diabetes of adults (LADA): Results from nerve conduction studies. *J Diabetes Complicat.* 2015;29(2):265–269. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.11.001>
- [26] Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent

- with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36(4):908–913. <https://doi.org/10.2337/dc12-0931>
- [27] Maddaloni E, Coleman RL, Agbaje O, Buzzetti R, Holman RR. Time-varying risk of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adulthood compared with type 2 diabetes in adults: A post-hoc analysis of the UK Prospective Diabetes Study 30-year follow-up data (UKPDS 86). *Lancet Diabet Endocrinol*. 2020;8(3):06–15. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30003-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30003-6)
- [28] Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48(1):150–157. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.150>
- [29] Rasouli B, Andersson T, Carlsson P-O, Grill V, Groop L, Martinelli M, et al. Smoking and the risk of LADA: results from a swedish population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):794–800. <https://doi.org/10.2337/dc15-2348>
- [30] Yin W, Luo S, Xiao Z, Zhang Z, Liu B, Zhou Z. Latent autoimmune diabetes in adults: A focus on β -cell protection and therapy. *Front Endocrinol*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.959011>
- [31] Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, Petersson C, Landin-Olsson M. β -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: A 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):239–245. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0901>
- [32] Zhou Z, Li X, Huang G, Peng J, Yang L, Yan X, et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(2):203–208. <https://doi.org/10.1002/dmrr.503>
- [33] Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2115–2121. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2267>
- [34] Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: One year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):E876–880. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3633>
- [35] Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Trrjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: Exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):e11–12. <https://doi.org/10.2337/dc13-1523>
- [36] Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 Trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1490–1498. <https://doi.org/10.1111/dom.13237>
- [37] Da Porto A, Varisco E, Antonello M, Casarsa V, Sechi LA. Semaglutide treatment in adult-onset autoimmune diabetes: A case study with long-term follow-up and periodic evaluation of beta-cell function. *Cureus*. 2024;16:e55771. <https://doi.org/10.7759/cureus.55771>
- [38] Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): From immunopathogenesis to immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:917169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917169>
- [39] Sun Q, Yang M, Jing Y, Meng L, Zhang C, Ruan J, et al. Latent autoimmune diabetes in youth. *Front Immunol*. 2025;16:1691377. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1691377>
- [40] Mourelatou NG, Kounatidis D, Jude EB, Rebelos E. Vitamin D supplementation

- as a therapeutic strategy in autoimmune diabetes: Insights and implications for LADA management. *Nutrients*. 2024;16(23):4072. <https://doi.org/10.3390/nu16234072>
- [41] Björklund A, Hals IK, Grill V, Ludvigsson J. Latent autoimmune diabetes in adults: Background, safety and feasibility of an ongoing pilot study with intra-lymphatic injections of GAD-alum and oral vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:926021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.926021>
- [42] Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, et al. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2151–2161. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308743>
- [43] Kreiner FF, von Scholten BJ, Coppieters K, von Herrath M. Current state of antigen-specific immunotherapy for type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28(4):411–418. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000647>