Artículos de revisión

Perspectivas sobre la nueva clasificación fenotípica de la diabetes mellitus tipo 2

Perspectives on the New Phenotypic Classification of Type 2 Diabetes Mellitus

Aleifel Antonio Esqueda Jiménez[1] Joe Keller Sánchez Salgado[1] Angélica Sofía Anguisaca García[1] Diego Francisco Ochoa Cabrera[1]

[1] Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Cómo citar este artículo:
Esqueda-Jiménez A, Sánchez-Salgado J, Anguisaca-García A, Ochoa-Cabrera D. Perspectivas sobre la nueva clasificación fenotípica de la diabetes mellitus tipo 2. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2026 [citado 2026 Oct 31]; 16(0):[aprox. 0 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1639

Resumen

Fundamento: la diabetes mellitus tipo 2 es uno de los principales desafíos para la Salud Pública a escala global. En las últimas tres décadas, el número de personas con diabetes se ha cuadruplicado y la diabetes mellitus tipo 2 representa cerca del 90 % de los casos diagnosticados. Existe la necesidad de integrar la evidencia disponible sobre la clasificación fenotípica de este padecimiento ante la magnitud de su impacto epidemiológico y clínico.
Objetivo: sintetizar la evidencia científica disponible sobre la clasificación fenotípica de la diabetes mellitus tipo 2 y su aplicación clínica en el manejo integral de la enfermedad.
Método: se realizó una revisión de la literatura científica publicada en bases de datos como: Pubmed y Scopus. Se incluyeron estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y consensos internacionales relacionados con la heterogeneidad fisiopatológica de la diabetes mellitus tipo 2 y los modelos de clasificación fenotípica propuestos.
Resultados: la literatura evidencia que la diabetes mellitus tipo 2 presenta una marcada heterogeneidad clínica y fisiopatológica. Los distintos fenotipos descritos se asocian con diferencias en la resistencia a la insulina, la función de la célula beta pancreática, la edad de inicio y el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares, lo que condiciona respuestas terapéuticas variables.
Conclusiones: la síntesis de la evidencia demuestra que la clasificación fenotípica de la diabetes mellitus tipo 2 constituye una herramienta útil para comprender la variabilidad de la enfermedad y orientar estrategias terapéuticas más individualizadas.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, clasificación, fenotipo, revisión académica

Abstract

Foundation: type 2 diabetes mellitus is one of the major public health challenges worldwide. In the last three decades, the number of people with diabetes has quadrupled, and type 2 diabetes mellitus accounts for approximately 90 % of diagnosed cases. Given the magnitude of its epidemiological and clinical impact, there is a need to integrate the available evidence on the phenotypic classification of this condition.
Objective: to synthesize the available scientific evidence on the phenotypic classification of type 2 diabetes mellitus and its clinical application in the comprehensive management of the disease.
Method: a review of the scientific literature published in databases such as PubMed and Scopus was conducted. Observational studies, clinical trials, systematic reviews, and international consensus statements related to the pathophysiological heterogeneity of type 2 diabetes mellitus and the proposed phenotypic classification models were included.
Results: the literature shows that type 2 diabetes mellitus presents marked clinical and pathophysiological heterogeneity. The different phenotypes described are associated with differences in insulin resistance, pancreatic beta-cell function, age of onset, and the risk of microvascular and macrovascular complications, leading to variable therapeutic responses.
Conclusions: the synthesis of the evidence demonstrates that the phenotypic classification of type 2 diabetes mellitus is a useful tool for understanding the variability of the disease and guiding more individualized therapeutic strategies.

Key words: type 2 diabetes mellitus, classification, phenotype, academic review

Recibido: 2026-01-22 19:50:55
Aprobado: 2026-01-23 15:36:03

Correspondencia: Aleifel Antonio Esqueda Jiménez. Universidad Católica de Cuenca. Ecuador. ucacue@edu.ec

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales desafíos para la Salud Pública a escala global es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Afecta actualmente a un aproximado de 462 millones de personas, lo que representa el 6,28 % de la población a nivel mundial y se proyecta que su prevalencia alcance más de 7000 casos por cada 100 000 habitantes para el año 2030.[1]

En las últimas tres décadas, el número de personas con diabetes se ha cuadruplicado y la DM2 representa cerca del 90 % de los casos diagnosticados, situándose como la novena causa de mortalidad global.[2] El impacto epidemiológico es particularmente relevante en la India y en China donde se concentran casi la mitad de los adultos con DM2 y la incidencia continúa en aumento, incluso, en personas jóvenes.[2,3]

En adultos mayores de 55 años, la incidencia global de DM2 aumentó de aproximadamente 400 a 600 por 100 000 habitantes entre 1990 y 2021 y se estima que los casos se incrementarán de 9,3 millones en 2022 a 12,3 millones en 2036.[4] Asimismo, la DM2 es responsable de más de un millón de muertes anuales y de una elevada carga de años de vida ajustados por discapacidad, cuyas tasas han aumentado aproximadamente de 2500 a 3500 por 100 000 habitantes en las últimas décadas.[1,4,5]

La DM2 presenta una marcada heterogeneidad. El sistema de clasificación fenotípica más replicado y validado se basa en análisis de agrupamiento que consideran variables como la edad al diagnóstico, el índice de masa corporal, la hemoglobina glicosilada, la presencia de anticuerpos contra el glutamato descarboxilasa y parámetros de resistencia y secreción de la insulina.[6,7] Esta perspectiva ha reconocido de forma consistente cinco subgrupos fundamentales:

- Diabetes autoinmune grave (SAID) (por sus siglas en inglés).
- Diabetes con resistencia a la insulina (SIRD) (por sus siglas en inglés).
- Diabetes con insuficiencia de insulina (SIDD) (por sus siglas en inglés).
- Diabetes leve asociada con la edad (MARD) (por sus siglas en inglés).
- Diabetes leve vinculada a la obesidad (MOD) (por sus siglas en inglés).[7,8,9]

Estos subgrupos difieren en su evolución clínica, riesgo de complicaciones y respuesta terapéutica. La SIDD se asocia con inicio temprano, control glucémico inadecuado y un elevado riesgo de retinopatía y neuropatía diabéticas, mientras que la SIRD se vincula con obesidad y un mayor riesgo de enfermedad renal diabética y esteatosis hepática. Por el contrario, los subgrupos leves suelen presentar menor frecuencia de complicaciones.[7,8,9] La aplicación clínica de esta clasificación, no obstante, sigue siendo limitada, debido a la falta de validación prospectiva, la superposición entre subgrupos y la necesidad de datos completos para una adecuada asignación fenotípica.[7,9,10,11,12,13]

Existe la necesidad de integrar la evidencia disponible sobre la clasificación fenotípica de la DM2, ante la magnitud de su impacto epidemiológico y clínico. El objetivo de la presente revisión es: sintetizar la evidencia disponible sobre la clasificación fenotípica de la DM2, desde la descripción de la distribución epidemiológica de los subgrupos identificados, sus características clínicas, bases genéticas y relevancia clínica.

MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura, para la que se utilizaron las bases de datos Pubmed y Scopus, complementada con búsqueda manual de referencias. La pregunta de investigación se estructuró implícitamente mediante un marco PICO para estudios descriptivos: población adulta con DM2; exposición a la clasificación fenotípica basada en variables clínicas, metabólicas, genéticas u ómicas, sin comparador, y resultados relacionados con la identificación de subgrupos, características clínicas y riesgo de complicaciones.

La búsqueda se realizó sin restricciones geográficas, idioma inglés y la última actualización se efectuó el 15 de octubre de 2025. Se incluyeron únicamente artículos publicados en revistas revisadas por pares. La estrategia de búsqueda utilizando términos MeSH: (“Type 2 Diabetes Mellitus” [MeSH Terms] OR “T2DM” OR “diabetes mellitus type 2”) AND (“phenotypic classification” OR “phenotype” OR “classification” OR “clustering”). No se aplicaron filtros por año.

Se incluyeron: estudios en población adulta con DM2 que emplearan variables clínicas,

metabólicas, genéticas u ómicas para la identificación de subgrupos fenotípicos, estudios observacionales, ensayos clínicos, estudios poblacionales, revisiones sistemáticas y artículos de síntesis conceptual publicados en revistas indexadas en cuartiles Q1 a Q4 según Scimago. Se excluyeron estudios sobre diabetes tipo 1, monogénica o gestacional, así como, aquellos sin descripción clara de los métodos de clasificación o sin resultados clínicos asociados.

Se llevó a cabo la elección de los estudios en tres etapas: el uso de Rayyan para descartar duplicados, la valoración independiente de títulos y resúmenes, y la lectura de textos completos, con solución de diferencias por consenso. Además, gracias a la recolección de datos de manera autónoma, se recopiló información acerca del diseño, la población, las variables de clasificación, los subgrupos identificados y los hallazgos más importantes. La síntesis de los resultados fue integrada y se presentó en forma de narración, con tablas como apoyo. Un diagrama de flujo ilustra el proceso de selección.

DESARROLLO

A partir de la estrategia de búsqueda aplicada en ambas bases de datos se identificaron inicialmente 2,409 estudios. (Fig. 1).

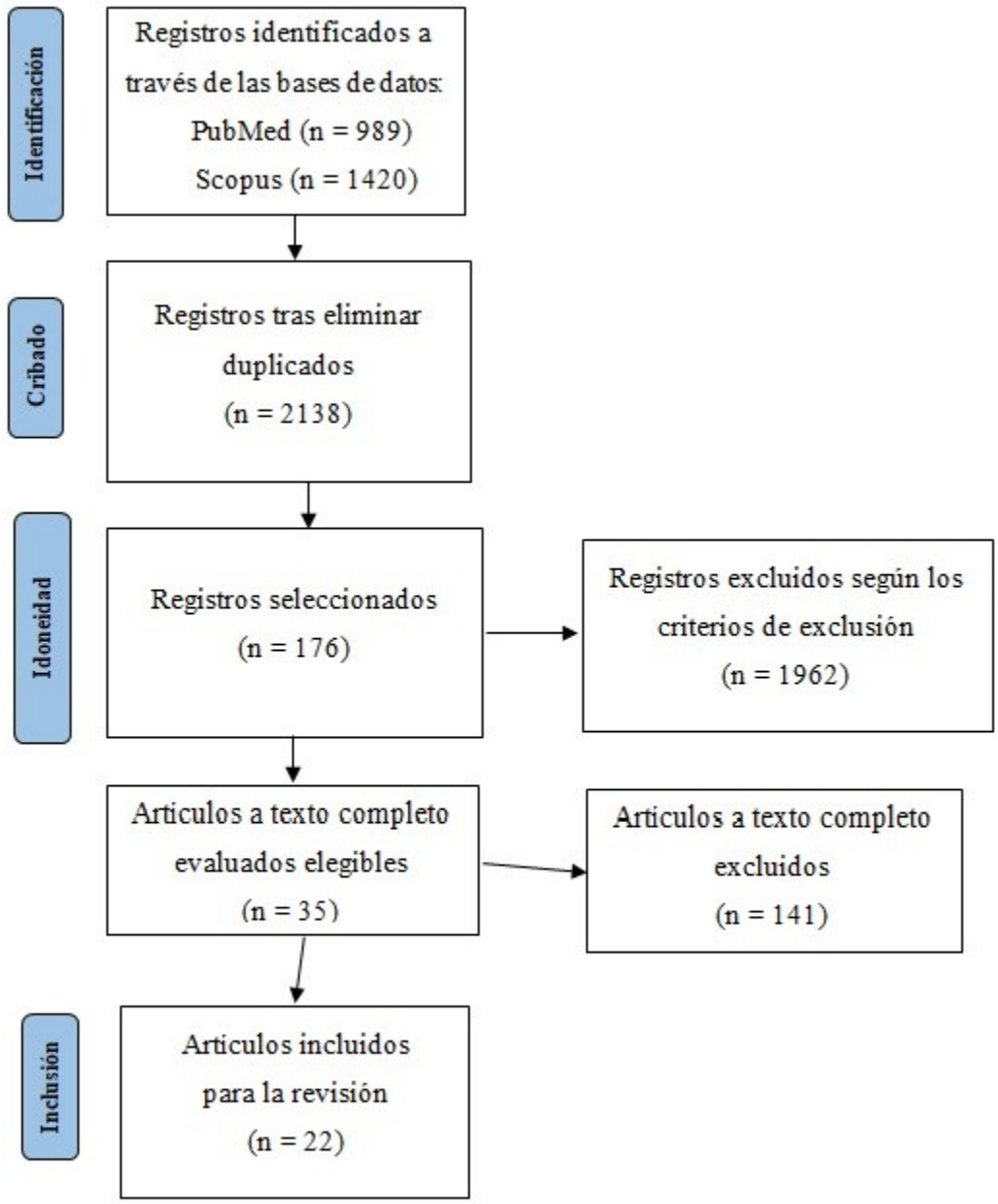


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda

Tras la eliminación de duplicados mediante la plataforma Rayyan, se obtuvieron 2,138 registros únicos. Se eliminaron los estudios que no cumplían con los criterios de elegibilidad durante la etapa de cribado por título y resumen, lo que dejó 176 artículos para su revisión a texto completo. Posteriormente, 35 estudios cumplieron los criterios metodológicos establecidos y, tras la resolución de discrepancias por consenso, se incluyeron finalmente 22 estudios en la revisión. Se encontraron cinco subgrupos primordiales en la población europea: la MARD, MOD, SIRD, SIDD y SAID.

Estos subgrupos mostraron diferencias marcadas en la edad al diagnóstico, el control glucémico, el índice de masa corporal (IMC), la función beta-pancreática y la resistencia a la insulina, por ejemplo, el subgrupo SIRD presentó el mayor

riesgo de nefropatía diabética, mientras que el SIDD mostró el mayor riesgo de retinopatía.[14] Dichos hallazgos han sido replicados en cohortes europeas y en ensayos clínicos aleatorizados, donde MOD fue el subgrupo más frecuente (45 %), seguido de SIDD (25,4 %), MARD (23,9 %) y SIRD (4,6 %).[15] Además, subgrupos con mayor duración de la enfermedad tuvieron una mayor frecuencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares.[14,15] Por otro lado, en Suiza, la aplicación de algoritmos simplificados de clustering en pacientes de atención terciaria permitió identificar los subgrupos clásicos, aunque un tercio de los pacientes mostró un ajuste subóptimo.[16] En la población india, el estudio INSPIRED, con más de 19,000 pacientes, identificó cuatro subgrupos: SIDD, diabetes resistente a la insulina y obesa (IROD), diabetes combinada resistente e insulinopénica (CIRDD) y MARD. (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de diseño, población y hallazgos clave de los estudios principales

Autor (Año)	País o región	Muestra	Diseño o método	Subgrupos identificados	Hallazgos principales	Referencia
Ahlqvist y cols. (2018)	Suecia Europa	8,980 adultos con DM2	Clustering (6 variables)	SAID, SIDD, SIRD, MOD, MARD	SIRD: mayor nefropatía; SIDD: retinopatía	(14)
Anjana y cols. (2020)	India	19,084 adultos con DM2	Clustering (7 variables)	SIDD, IROD, CIRDD, MARD	IROD/CIRDD: alto riesgo microvascular	(17)
Wang y cols. (2022)	Sudeste Asiático	687 adultos con DM2 reciente	Clustering + ómicas	MOD, MARD-II, SIRD-RII	SIRD-RII: mayor riesgo cardio-renal	(20)
Landgraf y cols. (2022)	Europa (14 ECA)	12,738 en ECA	Asignación post hoc	MOD, SIDD, SIRD, MARD	MOD más frecuente; SIDD: mal control	(15)
Segar y cols. (2021)	EE.UU. (ACCORD)	6,466 (validación externa)	Clustering (FMM, LCA)	3 fenogrupos	Diferencias en riesgo CV y respuesta	(28)
Li y cols. (2015)	EE.UU. (Mount Sinai)	11,210 con DM2	Topología + genómica	3 subtipos	Subtipo 1: complicaciones clásicas	(21)
Christiansen y cols. (2023)	Reino Unido (UK Biobank)	36,494 con DM2	GWAS estratificado	3 subgrupos (edad, IMC)	SNPs y predicción mejorada por subgrupo	(29)
Udler y cols. (2018)	Multinacional	94 locigenético	Soft clustering	5 clústeres genéticos	Riesgo diferencial de cetoacidosis diabética y evento cerebrovascular	(23)

Los subgrupos IROD y CIRDD son novedosos y específicos de la población india y se asocian con mayor riesgo de complicaciones microvasculares, especialmente nefropatía y retinopatía. La SIDD mostró el mayor riesgo de retinopatía, mientras que la CIRDD presentó el mayor riesgo de enfermedad renal, se destaca la coexistencia de resistencia y deficiencia de insulina como un fenotipo peculiar en Asia.[17] Otro estudio indio comparó métodos de clustering y sub fenotipificación y encontró que el análisis de conglomerados basado en múltiples parámetros clínicos es superior para identificar individuos con mayor probabilidad de remisión tras

intervenciones personalizadas, especialmente en el subgrupo MOD y en fenotipos con alta sensibilidad a la insulina y función beta preservada.[18]

En China, un estudio prospectivo en más de 1,100 pacientes de mediana y avanzada edad identificó cuatro subgrupos: MARD, MOD, diabetes severa insulinopénica y resistente (SIDRD) y diabetes severa relacionada con obesidad y resistencia a la insulina (SOIRD). Los subgrupos SIDRD y SOIRD, que difieren de los descritos en Europa, presentaron mayor riesgo de complicaciones crónicas, como enfermedad hepática grasa y progresión renal, lo que subraya la importancia de adaptar la clasificación fenotípica a las características poblacionales.[19] En el sudeste asiático, el análisis de 687 pacientes reveló tres subgrupos con firmas genéticas y lipidómicas diferenciadas y el subgrupo SIRD-RII mostró el mayor riesgo de insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal progresiva.[20]

En estudios realizados en América y Australia, se han replicado los subgrupos clásicos y se observó que la SIRD y la MARD presentan mayor comorbilidad cardiovascular y mortalidad, mientras que SIDD se asocia a peor control glucémico y mayor uso de insulina.[21,22] Además, análisis basados en registros electrónicos y datos genéticos han identificado subgrupos con perfiles de comorbilidad específicos, como mayor prevalencia de cáncer o enfermedades neurológicas en ciertos fenotipos; existe la necesidad de tratamientos personalizados.[21]

Desde el punto de vista genético, estudios de asociación de variantes genéticas a gran escala han identificado más de 200 loci asociados a DM2.

El uso de análisis de soft-clustering ha permitido agrupar estos loci en vías fisiopatológicas diferenciadas, como disfunción beta-pancreática, resistencia a la insulina mediada por obesidad, distribución lipodistrófica de la grasa y alteraciones en el metabolismo hepático de lípidos. Los puntajes de riesgo genético por subgrupo se asociaron con diferentes riesgos de complicaciones cardiovasculares y renales, lo que refuerza la validez biológica de la estratificación fenotípica.[23,24] Además, el análisis topológico de datos clínicos y genéticos en grandes cohortes estadounidenses identificó tres subtipos principales: uno con complicaciones clásicas (nefropatía y retinopatía), otro con mayor prevalencia de cáncer y enfermedades cardiovasculares, y un tercero asociado a enfermedades neurológicas y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cada uno con firmas genéticas específicas.[21] (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios genéticos y multi-ómicos en subclasificación de DM2

Autor (Año)	Tipo de estudio	Muestra	Hallazgos genéticos u ómicos	Referencia
Suzuki y cols. (2024)	GWAS multi-ancestral	2,535,601 individuos	8 clústeres genéticos, 611 loci, relevancia de procesos de obesidad y células específicas	(33)
DiCorpo y cols. (2022)	Poligenia y outcomes	454,193 (13 cohortes)	Scores poligénicos predicen outcomes diferenciados	(34)
DeForest y cols. (2022)	Revisión genética	>500 loci, multi-ancestral	GRS mejora poco sobre factores clínicos	(35)
Mahajan y cols. (2020)	GWAS multi-ancestral (DIAMANTE)	180,834 casos, 1,159,055 controles	237 loci, mejor predicción en poblaciones diversas	(24)
Wesolowska y cols. (2022)	Soft clustering + ómicas	32 variables clínicas, biomarcadores	4 arquetipos, correlación con progresión y biomarcadores	(12)

En pacientes con DM2 y eventos cardiovasculares agudos, como infarto agudo de miocardio, la aplicación de la nueva clasificación fenotípica reveló una alta prevalencia de fenotipos no clásicos (hiperinsulinémicos e insulinopénicos); la estratificación puede ser relevante para el pronóstico y la personalización del tratamiento en contextos de alto riesgo.[25] Por otro lado, en poblaciones multiétnicas han demostrado que los puntos de corte de IMC para riesgo de DM2 varían significativamente según la etnia y que la susceptibilidad genética y la edad biológica acelerada influyen en la progresión y complicaciones de la enfermedad.[24,26,27,28,29]

Los subgrupos presentan trayectorias diferentes en términos de la evolución de la enfermedad y la reacción al tratamiento. La SIRD tiene mayor riesgo de infarto de miocardio y enfermedad renal crónica, mientras que SIDD requiere tratamiento intensivo con insulina desde etapas tempranas.[30] Los patrones de uso de medicamentos y la respuesta a diferentes terapias también varían entre subgrupos. Además, se han identificado patrones epigenéticos y genéticos únicos en cada subgrupo, asociados a diferentes riesgos de complicaciones futuras.[31,32]

De esta manera, la clasificación de DM2 en subgrupos fenotípicos mediante análisis de conglomerados ha revolucionado la comprensión de la heterogeneidad clínica y pronóstica de la enfermedad, sin embargo, la utilidad clínica, la reproducibilidad y la aplicabilidad de estos subgrupos varían según la población, el método y el contexto, lo que exige un análisis comparativo riguroso.

Estudios en Europa y ensayos clínicos

aleatorizados han confirmado la existencia de subgrupos como SIDD, SIRD, MOD y MARD, con distribuciones similares a las de cohortes de vida real, aunque con mayor prevalencia de complicaciones en los ensayos, debido a la mayor duración de la enfermedad.[15,30,33,34,35] En la India, además de los subgrupos clásicos, se identificaron fenotipos únicos (IROD y CIRDD) asociados a mayor riesgo de nefropatía y retinopatía, lo que resalta la influencia del contexto genético y ambiental.[17,18] En China, los subgrupos SIDRD y SOIRD presentan riesgos diferenciados de complicaciones hepáticas y renales, distintos a los observados en Europa.[11,19] En Ghana, los fenotipos relacionados con obesidad y resistencia severa a la insulina se asociaron a un riesgo cardiovascular hasta 5-7 veces mayor, lo que subraya la relevancia de la estratificación en poblaciones africanas.[36]

Aunque los subgrupos predicen trayectorias de complicaciones y patrones de tratamiento (por ejemplo, SIRD con mayor riesgo de infarto y SIDD con mayor uso de insulina)[13,30] modelos basados en variables clínicas continuas (edad, función renal, HbA1c) superan a la asignación rígida a subgrupos para predecir progresión y respuesta terapéutica individual.[13,37] Además, la estabilidad de los subgrupos a lo largo del tiempo es moderada (59-72 %), lo que limita su uso como única herramienta de estratificación.[12,30] La heterogeneidad metodológica y la falta de validación externa en muchas poblaciones dificultan la generalización de los hallazgos.[11,17,38]

La integración de datos genéticos, ómicos y clínicos ha permitido identificar firmas moleculares y polimorfismos específicos para cada subgrupo, lo que abre la puerta a intervenciones personalizadas[9,12,21] sin embargo, la evidencia sobre la superioridad de la estratificación fenotípica para guiar el tratamiento aún es limitada y se requieren ensayos clínicos prospectivos que evalúen estrategias terapéuticas basadas en subgrupos.[7,13,39]

CONCLUSIONES

La DM2 es un trastorno clínicamente diverso, según confirman las pruebas recopiladas. La categorización fenotípica, que se basa en factores metabólicos, genéticos y clínicos, hace posible la identificación de subgrupos con riesgos y atributos distintos. La presencia de subgrupos fenotípicos principales muestra variaciones significativas en cuanto a la edad de inicio, el control glucémico, el perfil metabólico y las posibilidades de que ocurran complicaciones macrovasculares y microvasculares. También se apoya el posible valor clínico de la estratificación fenotípica para mejorar el tratamiento de la DM2. La inclusión de información genética y multi-ómica también demostró que mejora el entendimiento de la diversidad de la enfermedad y ayuda a descubrir fenotipos concretos en diferentes grupos poblacionales, sin embargo, la escasa aplicabilidad clínica en este momento, la variabilidad de los métodos y la ausencia de validación prospectiva limitan el uso rutinario de estos modelos de clasificación. Esto pone en relieve que se requieren ensayos clínicos y estudios longitudinales para medir su repercusión sobre los resultados clínicos.

Conflictos de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Roles de autoría:

1. Conceptualización: Aleifel Antonio Esqueda Jiménez, Joe Keller Sánchez Salgado.
2. Curación de datos: Angélica Sofía Anguisaca García, Diego Francisco Ochoa Cabrera.
3. Análisis formal: Aleifel Antonio Esqueda Jiménez, Joe Keller Sánchez Salgado.
4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con adquisición de fondos.
5. Investigación: Aleifel Antonio Esqueda Jiménez, Joe Keller Sánchez Salgado, Angélica Sofía Anguisaca García, Diego Francisco Ochoa Cabrera.
6. Metodología: Aleifel Antonio Esqueda Jiménez, Joe Keller Sánchez Salgado, Angélica Sofía Anguisaca García.
7. Administración del proyecto: Joe Keller Sánchez Salgado.
8. Recursos: Angélica Sofía Anguisaca García, Diego Francisco Ochoa Cabrera.
9. Supervisión: Joe Keller Sánchez Salgado.
10. Validación: Aleifel Antonio Esqueda

Jiménez, Joe Keller Sánchez Salgado.
11. Visualización: Angélica Sofía Anguisaca García, Diego Francisco Ochoa Cabrera.
12. Redacción – borrador original: Aleifel Antonio Esqueda Jiménez, Joe Keller Sánchez Salgado.
13. Redacción – revisión y edición: Aleifel Antonio Esqueda Jiménez, Joe Keller Sánchez Salgado, Angélica Sofía Anguisaca García, Diego Francisco Ochoa Cabrera.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes: global burden of disease and forecasted trends. J Epidemiol Glob Health. 2020;10(1):107-11.

2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(2):88-98.

3. Ke C, Narayan KMV, Chan JCN, Jha P, Shah BR. Pathophysiology, phenotypes and management of type 2 diabetes mellitus in Indian and Chinese populations. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(7):413-32.

4. Yu X, Kan C, Zhang K, Zhang X, Ren J, Chen J, et al. Global epidemiology and burden of type 2 diabetes in adults aged 55 years and older: insights from 1990 to 2021. Ther Adv Endocrinol Metab. 2025;204(201):78.

5. Kotwas A, Karakiewicz B, Zabielska P, Wieder S, Jurczak A. Epidemiological factors for type 2 diabetes mellitus: evidence from the Global Burden of Disease. Arch Public Health. 2021;79(1):110.

6. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. 100 years of insulin: towards improved precision and a new classification of diabetes mellitus. J Endocrinol. 2021;252(3):59-70.

7. Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. Diabetologia. 2022;65(11):1770-81.

8. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters. Diabetes. 2020;69(10):2086-93.

9. Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS. Phenotypic and genetic classification of diabetes. Diabetologia. 2022;65(11):1758-69.

10. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(6):442–51.

11. Xiong X, Yang Y, Wei L, Xiao Y, Li L, Sun L. Identification of two novel subgroups in patients with diabetes mellitus and their association with clinical outcomes: A two-step cluster analysis. J Diabetes Investig. 2021;12(8):1346-58.

12. Deutsch AJ, Udler MS. Phenotypic and genetic diversity in diabetes across populations. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(8):2123-33.

13. Wesolowska A, Brorsson CA, Bizzotto R, Mari A, Tura A, Koivula R, et al. Four groups of type 2 diabetes contribute to etiological and clinical heterogeneity in newly diagnosed individuals: An IMI DIRECT study. Cell Rep Med. 2022;3(1):100477.

14. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(5):361-9.

15. Landgraf W, Bigot G, Hess S, Asplund O, Groop L, Ahlqvist E, et al. Distribution and characteristics of newly defined subgroups of type 2 diabetes in randomised clinical trials: Post hoc cluster assignment analysis of over 12,000 study participants. Diabetes Res Clin Pract. 2022;190(1):110012.

16. Braendle M. Clinical relevance of proposed type 2 diabetes subgroups in tertiary care: a Swiss Diab study. Diabetes. 2025;74(Suppl. 1):1367.

17. Anjana RM, Baskar V, Nair ATN, Jebarani S, Siddiqui MK, Pradeepa R, et al. Novel subgroups of type 2 diabetes and their association with microvascular outcomes in an Asian Indian population. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001506.

18. Tripathi P, Vyawahare A, Kadam N, Tiwari D, Biswas MD, Kathrikolly T, et al. Comparison of

clustering and phenotyping approaches for subclassification of type 2 diabetes and its association with remission in Indian population. Sci Rep. 2024;14(1):20260.

19. Wang F, Zheng R, Li L, Xu M, Lu J, Zhao Z, et al. Novel subgroups and chronic complications of diabetes in middle-aged and elderly Chinese: A Prospective Cohort Study. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;12(1):123456.

20. Wang J, Liu JJ, Gurung RL, Liu S, Lee J, Yiamunaa M, et al. Clinical variable-based cluster analysis identifies novel subgroups with a distinct genetic signature, lipidomic pattern and cardio-renal risks in Asian patients with recent-onset type 2 diabetes. Diabetologia. 2022;65(12):2176.

21. Li L, Cheng WY, Glicksberg BS, Gottesman O, Tamler R, Chen R, et al. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity. Sci Transl Med. 2015;7(311):311ra174.

22. Harland JW, Liu ZSJ, Cukier K, Fourlanos S, Swinton C, Spolding B, et al. Clinical characteristics and mortality in novel subgroups of adult-onset diabetes in an Australian population-based cohort of men. Prim Care Diabetes. 2025;19(5):545-51.

23. Udler MS, Kim J, Von Grotthuss M, Bonàs S, Cole JB, Chiou J, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations: point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. PLoS Med. 2018;15(9):e1002654.

24. Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MC, Petty LE, Kitajima H, et al. Trans-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations. Nat Genet. 2022; 54(5):560-72.

25. Barbou A, Aho S, Boulin M, Adam H, Petit JM, Chagué F, et al. Identification of new phenotypes in type 2 diabetes with acute myocardial infarction: Toward a precision medicine? Arch Cardiovasc Dis. 2025;118(1):S20-1.

26. Caleyachetty R, Barber TM, Mohammed NI, Cappuccio FP, Hardy R, Mathur R, et al. Ethnicity-specific BMI cutoffs for obesity based on type 2 diabetes risk in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(7):419-26.

27. Pan L, Liu Y, Huang C, Huang C, Lin R, Wei K, et al. Association of accelerated phenotypic aging, genetic risk and lifestyle with progression of type 2 diabetes: a prospective study using multi-state model. BMC Med. 2025;23(1):62.

28. Segar MW, Patel KV, Vaduganathan M, Caughey MC, Jaeger BC, Basit M, et al. Development and validation of optimal phenomapping methods to estimate long-term atherosclerotic cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2021;64(7):1583-94.

29. Christiansen CE, Arathimos R, Pain O, Molokhia M, Bell JT, Lewis CM. Stratified genome-wide association analysis of type 2 diabetes reveals subgroups with genetic and environmental heterogeneity. Hum Mol Genet. 2023;32(16):2638-45.

30. Li X, Donnelly LA, Slieker RC, Beulens JWJ, Hart LM, Elders PJM, et al. Trajectories of clinical characteristics, complications and treatment choices in data-driven subgroups of type 2 diabetes. Diabetologia. 2024;67(7):1343-55.

31. Schrader S, Perfilyev A, Ahlqvist E, Groop L, Vaag A, Martinell M, et al. Novel subgroups of type 2 diabetes display different epigenetic patterns. That Associate with Future Diabetic Complications. Diabetes Care. 2022;45(7):1621-30.

32. Ghatan S, Van Rooij J, Van Hoek M, Boer CG, Felix JF, Kavousi M, et al. Defining type 2 diabetes polygenic risk scores through colocalization and network-based clustering of metabolic trait genetic associations. Genome Med. 2024;16(1):10.

33. Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM, et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. Nature. 2024;627(8003):347-57.

34. DiCorpo D, LeClair J, Cole JB, Sarnowski C, Ahmadizar F, Bielak LF, et al. Type 2 diabetes partitioned polygenic scores associate with disease outcomes in 454,193 Individuals Across 13 Cohorts. Diabetes Care. 2022;45(3):674-83.

35. DeForest N, Majithia AR. Genetics of type 2 diabetes: implications from large-scale studies. Curr Diab Rep. 2022;22(5):227-35.

36. Obirikorang C, Adu EA, Afum AA, Darko SN,

Ghartey FN, Ametepe S, et al. Differential risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus in Ghana: A hospital-based cross-sectional study. PLoS One. 2025;20(2):e0302912.

37. Nair ATN, Wesolowska A, Brorsson C, Rajendrakumar AL, Hapca S, Gan S, et al. Heterogeneity in phenotype, disease progression and drug response in type 2 diabetes. Nat Med. 2022;28(5):982-8.

38. Christensen DH, Nicolaisen SK, Ahlqvist E, Stidsen JV, Nielsen JS, Hojlund K, et al. Type 2 diabetes classification: a data-driven cluster study of the Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) cohort. BMJ Open Diabetes Res Care. 2022;10(2):e002731.

39. Gouda P, Zheng S, Peters T, Fudim M, Randhawa VK, Ezekowitz J, et al. Clinical phenotypes in patients with type 2 diabetes mellitus: Characteristics, Cardiovascular Outcomes and Treatment Strategies. Curr Heart Fail Rep. 2021;18(5):253-63.