

• 慢病专题:代谢性疾病 •

Ahlqvist 分型驱动 2 型糖尿病精准诊疗:跨种族验证、并发症风险分层与临床转化*

石凌峰,胡炯宇,唐梦佳,杨文静,张喻平[△]

(陆军军医大学第一附属医院内分泌科,重庆 400038)

[摘要] 传统糖尿病分型难以满足 2 型糖尿病(T2DM)精准医疗需求,而基于病理生理的 Ahlqvist 分型通过整合临床变量与机器学习,将 T2DM 细分为五大亚型,即严重自身免疫性糖尿病、严重胰岛素缺乏(SIDD)、严重胰岛素抵抗(SIRD)、轻度肥胖相关(MOD)、轻度年龄相关(MARD),实现了跨种族验证(覆盖全球大于 2 万例患者)。该分型驱动精准诊疗的核心在于亚型特异性并发症风险分层[SIRD 肾病风险(危害比=2.40)、MOD 脑卒中风险(优势比=1.07)]、个体化治疗策略优化(SIRD 首选二甲双胍、噻唑烷二酮类药物联合钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂)、筛查差异化[MOD 强化脑卒中监测、严重胰岛素缺乏/SIRD 干预生活方式风险(如吸烟率大于 50%)]等。日本 TANABE 团队构建了不需要 HOMA2 的实用模型(准确率为 82.9%),突破了资源匮乏地区应用壁垒;但亚型动态转换和非代谢因素整合不足仍是挑战。Ahlqvist 分型为 T2DM 高危人群分层、靶向预防、个体化治疗提供了循证框架,推动了糖尿病管理向精准化转型。

[关键词] 2 型糖尿病; Ahlqvist 分型; 精准诊疗; 跨种族验证; 并发症风险分层; 临床转化; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.09.003

中图法分类号:R587.1

文章编号:1009-5519(2025)09-2029-05

文献标识码:A

Ahlqvist classification enhances the precision of diagnosis and treatment in type 2 diabetes: cross-ethnic validation, risk stratification for complications, and clinical applicability*

SHI Lingfeng, HU Jiongju, TANG Mengjia, YANG Wenjing, ZHANG Yuping[△]

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] The traditional classification of diabetes is inadequate for meeting the demands of precision medicine of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The Ahlqvist classification, which is based on pathophysiological characteristics and integrates clinical variables with machine learning techniques, categorizes T2DM into five distinct subtypes, that is, severe autoimmune diabetes, severe insulin deficiency (SIDD), severe insulin resistance (SIRD), mild obesity-related (MOD), and mild age-related (MARD) have been verified across races (covering more than 20 000 patients worldwide). The core of this classification driving precision diagnosis and treatment lies in subtype-specific complication risk stratification [risk of nephropathy in SIRD (hazard ratio = 2.40), risk of stroke in MOD (odds ratio=1.07)], optimization of individualized treatment strategies (metformin, thiazolidinedione drugs combined with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors were preferred for SIRD), and screening differentiation [MOD strengthens stroke monitoring, severe insulin deficiency/SIRD intervention lifestyle risks (such as a smoking rate greater than 50%), etc. The TANABE team in Japan had constructed a practical model without HOMA2 (with an accuracy rate of 82.9%), breaking through the application barriers in resource-scarce areas; however, dynamic subtype conversion and insufficient integration of non-metabolic factors remain challenges. Ahlqvist parting for T2DM high-risk population stratification, targeted prevention, individualized treatment provides evidence-based framework, promoted to the transformation of precision and diabetes management.

[Key words] Type 2 diabetes; Ahlqvist classification; Precision of diagnosis and treatment; Inter-racial validation; Complications risk stratification; Clinical transformation; Review

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82300992)。

作者简介:石凌峰(1989—),博士研究生,主治医师,主要从事内分泌相关疾病的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yupingzhang9@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250912.0847.004\(2025-09-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250912.0847.004(2025-09-12))

目前,传统糖尿病分型难以满足 2 型糖尿病(T2DM)精准医疗需求,因此,探索更适应目前精准医疗的 T2DM 分型,其中基于数据驱动的 Ahlqvist 分型显示出在不同队列研究中的统一性和对精准治疗的更准确指导价值,颇受学界关注,现将 Ahlqvist 框架初步概括如下。

1 糖尿病传统分型在精准医疗中的局限性

糖尿病分型首次提出是在 1979 年,由世界卫生组织发布报告,将糖尿病分为 4 类,即胰岛素依赖型糖尿病[后更新为 1 型糖尿病(T1DM)]、非胰岛素依赖型糖尿病(后更新为 T2DM)、妊娠糖尿病(GDM)、其他类型糖尿病等,此经典分型沿用至今。但随着近 40 余年对糖尿病认知的层层加深及精准医学的逐年进展,T2DM 人群远高于其他亚型的患病人群,与初浅的统一分型(2 型)形成尖锐矛盾,已突显多方面局限性,无法适应 T2DM 精准医疗,主要原因:(1)该方法无法充分反映异质性,临床已有不少 T2DM 患者表现为“模糊型糖尿病”,特征介于 T1DM 和 T2DM 之间^[1],如成人隐匿性自身免疫糖尿病患者。(2)对临床实践的指导价值过于粗糙,患者对不同治疗措施的反应存在巨大的个体差异,而当前分类无法预测这些差异^[2]。(3)诊断方法本身存在局限性,其诊断主要依赖是否存在自身免疫抗体锌转运蛋白 8(ZnT8)、抗

谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)和蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A),但 TODAY 研究和 UKPDS 研究均显示了胰岛自身抗体在 T2DM 中的证据,且经典 T1DM 发病时也可能自身抗体阴性或部分抗体阳性但可随时间消失^[3]。(4)世界卫生组织传统分型还未能有效整合新兴的科学发现,如 GDM 可通过 7 种尿液代谢物在孕早期进行预测(文献报道其准确率大于 90%),但现行标准并未采纳这类有潜力的生物标志物^[4];同样可能具有预测价值的肠道菌群等新兴风险因素也未体现在当前的分类框架中^[5]。

2 Ahlqvist 分型概述

Ahlqvist 分型是 2018 年 AHLQVIST 等^[6]利用瑞典 ANDIS 队列制定的 Ahlqvist 聚类框架。其通过随机森林算法等机器学习技术,整合临床变量[年龄、身体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、HOMA2-IR(用于定量评估胰岛素抵抗的程度)、HOMA2-B(用于定量评估胰岛 β 细胞的功能)]和遗传数据,将 T2DM 细分为更精细的聚类(Ahlqvist 分型)用以识别具有不同病理机制和并发症风险的亚型。见表 1。具体而言,该框架将 T2DM 细分为五大亚型,即严重胰岛素缺乏(SIDD)、严重胰岛素抵抗(SIRD)、轻度肥胖相关(MOD)、轻度年龄相关(MARD)、严重自身免疫性糖尿病(SAID)。

表 1 Ahlqvist 分型五大亚型的核心特征

亚型	病理机制	临床特征	首选干预策略
SIDD	非自身免疫性 β 细胞衰竭	高 HbA1c、低 C 肽、视网膜病变高发	早期胰岛素联合胰高血糖素样肽-1 受体激动剂
SIRD	严重的胰岛素抵抗	肥胖、血脂异常、显著胰岛素抵抗、肾病/非酒精性脂肪性肝病高风险	二甲双胍、噻唑烷二酮类药物联合钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂
MOD	肥胖相关代谢紊乱	高 BMI、轻度高血糖、脑卒中风险增加	生活方式干预
MARD	年龄相关代谢衰退	老年、BMI 正常、病情稳定	低强度降糖+认知保护
SAID	自身免疫性 β 细胞破坏	抗体阳性、年轻消瘦、酮症倾向	胰岛素治疗

SIDD 表现为高 HbA1c 和低胰岛 β 细胞功能,患者通常年轻时即发病、体型偏瘦,视网膜病变和肾病并发症风险高^[7-8];发生的可能机制为与遗传易感性和慢性 β 细胞损伤相关的 β 细胞功能衰竭,类似 T1DM 但无自身免疫标志^[9];在中国的 T2DM 患者中 SIDD 约占 24.5%^[10]。治疗偏向于早期胰岛素干预。

SIRD 表现为高胰岛素抵抗指数、肥胖、血脂异常和高血压^[7],可能为胰岛素信号通路受损导致,涉及脂肪组织炎症和代谢紊乱、遗传因素(如胰岛素受体基因变异)和环境因素^[11],并发症包括心血管疾病和肾脏病变,改善胰岛素抵抗为首选治疗;亚洲和西方队列研究结果显示,在 SIRD 患者中心房颤动等心血

管事件风险有所增加^[12]。

MOD 表现为中度 BMI 升高、发病年龄较大和轻度高血糖^[7];病因可能为肥胖介导的胰岛素抵抗和轻度 β 细胞功能障碍,其异质性高,且受饮食和运动因素影响^[13];并发症风险较低,且与肥胖相关;在欧洲分类中此亚型约占 25%,在治疗方面需注意生活方式干预^[7,10]。

MARD 多为老年发病的糖尿病,BMI 正常或轻微升高,具有相对稳定的病程,主要原因可能为年龄相关代谢衰退,涉及线粒体功能损伤和性激素、甲状腺素及脂肪因子等激素变化^[11];并发症发生率较低,但认知功能下降风险可能增加,在治疗方面则适宜降糖;中国研究队列结果显示,MARD 约占 31%,通常

诊断较晚,且病情进展缓慢^[14]。

SAID 则是以胰岛自身抗体阳性为标志,且常伴随其他自身免疫疾病,类似于典型的 T1DM,以胰岛素治疗为主。

目前,Ahlqvist 框架在德国 FoCUS 队列^[15],以及日本^[7]、中国^[16]、印度^[17]、中东^[18]人群中均可成功验证并拓展,展示出其跨种族和不同病程(新发/长期糖尿病)的普适性。

3 Ahlqvist 分类核心变量

Ahlqvist 分类方法的核心为基于病理生理,特别是 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗的聚类分析。其利用诊断时测量的 6 个(GADA、诊断年龄、BMI、HbA1c、HOMA2-B 和 HOMA2-IR)易于获取且反映糖尿病核心病理生理的变量将糖尿病患者分为 5 个生物学特征和并发症风险各异的亚组^[7]。然而,HOMA2-B、HOMA2-IR 在既往的大型糖尿病研究队列和常规临床数据库中并非常规检测项目,为此,2024 年日本 TANABE 等^[7]采用机器学习方法对 Ahlqvist 框架进行了优化,其预测模型的构建基于 15 个常规临床变量的预测模型,有效替代了 HOMA2 指标的刚性依赖。该模型整合的关键变量:(1)人口统计学指标,年龄、性别等;(2)代谢参数,BMI、空腹血糖、HbA1c、甘油三酯、胆固醇、尿酸等;(3)疾病特征,糖尿病病程、并发症状态等;(4)体成分与器官功能指标,腰围、全身脂肪百分比、躯干脂肪百分比、估算肾小球滤过率、谷丙转氨酶、 γ -谷氨酰转肽酶等。此外,还有研究提到体成分的分布,如体脂脂肪分布与胰岛素抵抗亚型显著关联(但未列入预测模型中)^[19]。在 TANABE 等^[7]预测模型中 BMI、HbA1c 是核心预测因子。基础代谢指标,如空腹 C 肽(用于计算 HOMA2)及肥胖相关指标(体重、腰围等)、并发症状态(如心血管疾病史、视网膜病变等)、病程在后续分析中被发现与不同亚型的表型特征相关。不过尽管该框架能通过亚型特异性风险分层提升糖尿病并发症(如心血管事件、肾病等)的预测精度,但仍存在关键局限性,如该模型的主要依据是诊断时的代谢参数,后续研究发现,部分患者的亚型可能随代谢状态变化而发生亚型转换。此外,原始模型对 HOMA2 指标的依赖在资源匮乏地区形成应用壁垒^[7,20]。虽然选择基于常规变量的改良模型(替代 HOMA2 指标)是可行的替代方式,但预测精度则较 HOMA2 指标略有下降。

4 Ahlqvist 框架临床验证

4.1 Ahlqvist 分型的适用性 2019 年 ZAHARIA 等^[21]在德国 GDS 队列中使用“金标准”方法(如高胰岛素-正葡萄糖钳夹验证胰岛素抵抗、磁共振波谱直接定量肝脏脂肪含量等)成功验证了 Ahlqvist 分组在不同队列中的统一性,同时,深入揭示了特定亚组的独

特并发症风险模式,如 SIDD 神经病变风险高,而 SIRD 倾向于非酒精性脂肪性肝病和肝纤维化,并首次前瞻性证明分型可能随时间动态变化,这是对 Ahlqvist 分型重要的验证、深化和拓展。此后关于 Ahlqvist 的临床应用研究不断增多。2022 年 ZAGHLOOL 等^[22]使用了与 AHLQVIST 等^[6]相同的 5 个临床变量,即诊断年龄、BMI、HbA1c、HOMA2-B(β 细胞功能估计)、HOMA2-IR(胰岛素抵抗估计)等,数据来自卡塔尔生物银行(QBB)的 4 895 例阿拉伯人群,在阿拉伯人群中完整复现了 Ahlqvist 分型的 5 类亚型,并通过深度代谢组学和蛋白质组学分析进一步揭示了每个亚型独特的分子特征和潜在的病理生理机制,结果显示,MARD 患者代谢数据最健康(分子谱最接近对照);SIDD 的分子特征与自身免疫糖尿病有相似之处(尤其是免疫和炎症蛋白谱);MOD 具有明显肥胖相关代谢紊乱的特征;而 SIRD 则指向严重的胰岛素抵抗和脂质能量利用改变,为理解分型提供了代谢组学的理论支持。同时,其还探寻了各类亚型特异性药物使用模式,为理解 T2DM 的异质性、开发精准诊断和治疗方法提供了重要理论依据。2024 年 TANABE 等^[7]纳入 1 216 例日本冲绳及福岛 T2DM 患者验证了基于 Ahlqvist 分型的各种亚型与临床结局、分型稳定性、模型泛化能力的关系,结果显示,与 MARD 比较,SIDD 预测视网膜病变风险显著更高[危害比(HR)=2.08],SIRD 慢性肾病风险更高(HR =1.58)。更重要的是,该研究通过随机森林插补法填补缺失值联合引入 15 个临床变量组合成扩展模型,使优化后的模型即使缺失胰岛素相关变量(HOMA2 指标),经填补算法预测 Ahlqvist 亚型的准确率也能达 82.9%,这使 Ahlqvist 分型摆脱了对 HOMA2 的依赖,更适用于大规模队列和临床实践。同年 TRIPATHI 等^[17]将 281 例印度新诊断的 T2DM 患者用 Ahlqvist 框架或病理生理亚表型分型(HOMA 胰岛素敏感性和 β 细胞功能)进行了分型,用于比较 2 种方法的一致性,结果显示,Ahlqvist 分型不仅更全面,并且还发现并提出印度人群独特的混合型胰岛素抵抗与缺乏型(CIRDD),为糖尿病精准管理提供了种族特异性证据。中国 WANG 等^[14]同年发表了基于真实世界电子病历数据的回顾性队列研究结果,其纳入跨越 22 年的北京三甲医院就诊的 2 652 例 T2DM 患者,证实了 Ahlqvist 提出的 4 种 T2DM 亚型(SIDD、SIRD、MOD 和 MARD,SAID 因缺乏自身抗体数据未纳入研究)可在中国北方 T2DM 人群中成功复现,且 MARD 最常见(38.16%),其次是 MOD(25.34%)、SIRD(18.93%)和 SIDD(17.57%)。不仅对 Ahlqvist 亚型的本土化复现,也为在中国实施基于亚型的精准糖尿病管理提供了重要的本土化理论支持。

4.2 Ahlqvist 分型预测并发症风险 2024 年

SCOTT 等^[23] 回顾性研究了 2014—2020 年在美国丹佛就诊的 495 例患有糖尿病视网膜病变(DR)但未治疗 DR 的 T2DM 患者。首先,该团队运用 Ahlqvist 分型成功识别出 4 个 T2DM 亚型,SIDD 103 例,SIRD 101 例,MOD 78 例,MARD 134 例。其次,其深入分析了不同严重程度 DR 和具体并发症在不同亚型中的分布差异,结果显示,MOD 亚型的增殖性 DR 发生率最高(28%),且玻璃体积血发生率也显著高于 SIRD 亚型;SIRD 亚型具有最低的增殖性 DR 风险(仅 7.9%),而这与 SIRD 已知的高肾病风险形成对比,突显了糖尿病并发症的异质性;此外,“最健康”的 MARD 亚型的玻璃体积血发生率(14%)也显著高于 SIRD,这是未被充分认识的风险点。这些分布差异为基于亚型的精准眼科随访频率、筛查强度和早期干预提供了重要依据,也是对 Ahlqvist 分型在微血管并发症(眼部)领域方面的重要临床拓展。2024 年 RUAN 等^[24] 也发表了相关研究结果,其利用 Ahlqvist 分型观察了瑞典 ANDIS 队列中糖尿病亚型与脑卒中的潜在关系,结果显示,SIDD 与小血管脑卒中相关[优势比(*OR*)=1.06,95%可信区间(95%*CI*)1.01~1.11,*P*=0.025],MOD 是小血管脑卒中、大动脉脑卒中的风险因素(*OR* = 1.07、1.07,95%*CI* 1.02~1.12、1.01~1.13,*P*=0.004、0.015),MARD 是总体缺血性脑卒中、小血管脑卒中的风险因素(*OR* = 1.04、1.09,95%*CI* 1.01~1.08、1.03~1.16,*P*=0.010、0.006),而 SIRD 未发现与脑卒中的显著因果关联。总体而言,该研究是首次利用孟德尔随机化方法系统性地研究 Ahlqvist 框架定义的 4 种 T2DM 亚型

(SIDD、SIRD、MOD 和 MARD)与 3 种主要缺血性脑卒中亚型因果关系的研究。2024 年中国 WANG 等^[14] 同样探索了 Ahlqvist 框架下 4 种 T2DM 亚型(SIDD、SIRD、MOD 和 MARD)与 4 种主要糖尿病并发症(脑卒中、冠状动脉事件、慢性肾病和 DR)风险的关联,结果显示,在中国北方人群中 SIRD 亚型的肾病风险显著高于 MARD(调整后 *HR* = 2.40,95%*CI* 1.16~4.96);SIDD 亚型的视网膜病变风险显著高于 MARD 亚型(调整后 *HR* = 2.16,95%*CI* 1.11~4.20),这是重要的中国本土发现。2025 年 ROHMANN 等^[15] 将原本针对新发 T2DM 分型的 ANDIS 框架进一步扩展至已确诊的德国 FoCus 队列(病程 2~20 年),重点探索了糖尿病亚型与非代谢因素的关系,结果显示,SIDD/SIRD 吸烟率高,白天睡眠时间更长,无教育比例最高,同时,生活不满比例最高(>50%)。其中 SIRD 亚型日常活动量也最低,MOD 亚型的甘油三酯水平较对照组升高,而 MARD 亚型的高血压和高血脂发病年龄则显著晚于其他亚型(*HR* = 0.34~0.49)。该研究补充揭示了社会心理和生活方式因素在 Ahlqvist 亚型分类中的核心作用,支持个性化干预策略。

总之,基于 Ahlqvist 框架下糖尿病分型研究,通过多队列、多种族验证,结合深度机制探索和社会心理因素整合,不仅系统性证实了糖尿病内在的病理生理异质性,还有助于精准预测并发症风险和推动临床工具革新,为个体化管理奠定了科学与实践基石。主要跨种族验证队列发现比较见表 2。

表 2 主要跨种族验证队列发现比较

队列(国家)	研究发表时间	样本量(<i>n</i>)	主要验证结论	独特贡献
ANDIS(瑞典) ^[6]	2018 年	8 980	首创五大亚型,确立基础风险谱	“金标准”队列
GDS(德国) ^[21]	2019 年	1 105	证实亚型动态转换(5 年转换率为 15%)	首次前瞻性验证亚型稳定性
QBB(卡塔尔) ^[22]	2022 年	4 895	代谢组学揭示 SIDD 与 SAID 炎症相似性	提供分子机制证据
中国队列 ^[14]	2024 年	12 356	MARD 占比最高(31%),并发症风险低于欧美	揭示东亚人群特征
印度队列 ^[17]	2024 年	281	发现 CIRDD	提出种族特异性亚型
FoCus(德国) ^[15]	2025 年	2 389	SIDD/SIRD 生活方式风险高(吸烟率大于 50%)	整合社会心理因素

5 应用前景与挑战

Ahlqvist 框架通过亚型特异性并发症图谱(如 SIRD 的高肾病风险、SIDD 的视网膜病变风险、MOD 的脑卒中风险等)使临床更容易重点监测和早期干预;而各个亚型的机制与药物应答区别也有助于个体化治疗优化,通过药物选择和非药物干预实现糖尿病高缓解率。其中由日本 TANABE 等^[7] 更新的不需要 HOMA2 数据的扩展模型可降低资源匮乏地区应用门槛,推动分级诊疗中高危人群分层管理。但目前

Ahlqvist 框架对非代谢因素的整合尚不足够^[15],且患者的亚型会随代谢状态转换^[21],使得目前仍缺乏统一的亚型诊断管理指南。但 Ahlqvist 框架驱动的糖尿病精准分型已跨越概念验证阶段,正向临床实践深刻转型,最终有望达成糖尿病个体精准诊疗的终极目标。

参考文献

[1] LASPE I,MEIER J J,NAUCK M A. Comparison of insu-

lin-treated patients with ambiguous diabetes type with definite type 1 and type 2 diabetes mellitus subjects: a clinical perspective[J]. *Diabetes Metab J*, 2023, 47(1): 140-146.

[2] REDONDO M J, MORGAN N G. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(9): 542-554.

[3] REDONDO M J, HARRALL K K, GLUECK D H, et al. Diabetes study of children of diverse ethnicity and race: study design[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2024, 40(3): e3744.

[4] KOOS B J, GORNBEIN J A. Early pregnancy metabolites predict gestational diabetes mellitus; implications for fetal programming[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(2): 215. e211-215. e217.

[5] GUO Z, PAN J, ZHU H, CHEN Z Y. Metabolites of gut microbiota and possible implication in development of diabetes mellitus [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(20): 5945-5960.

[6] AHLQVIST E, STORM P, KÄRÄJÄMÄKI A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(5): 361-369.

[7] TANABE H, SATO M, MIYAKE A, et al. Machine learning-based reproducible prediction of type 2 diabetes subtypes[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(11): 2446-2458.

[8] HERDER C, RODEN M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(11): 1770-1781.

[9] CORRAO S, FEDERICI M. Unmasking heterogeneity in type 2 diabetes: the clinical relevance of phenotyping in the era of precision medicine[J]. *Acta Diabetol*, 2025, 62(8): 1167-1172.

[10] WANG Y, CHEN H. Clinical application of cluster analysis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Hormones (Athens)*, 2025, 24(1): 109-122.

[11] XOURAFA G, KORBMACHER M, RODEN M. Inter-organ crosstalk during development and progression of type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20(1): 27-49.

[12] NATH M, SWARNKAR P, SHARMA R, et al. Association of modifiable risk factors with ischaemic stroke subtypes in Asian versus Caucasian populations: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(11): e13849.

[13] JIANG Q, HU Y, MA J H. Various classification methods for diabetes mellitus in the management of blood glucose control[J]. *World J Diabetes*, 2025, 16(5): 103316.

[14] WANG J, GAO B, WANG J, et al. Identifying subtypes of type 2 diabetes mellitus based on real-world electronic medical record data in China[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2024, 217: 111872.

[15] ROHMANN N, EPE J, GEISLER C, et al. Comprehensive evaluation of diabetes subtypes in a European cohort reveals stronger differences of lifestyle, education and psychosocial parameters compared to metabolic or inflammatory factors[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24(1): 99.

[16] WANG W, WEI R, XIAO P, et al. Deep contrast clustering analysis to distinguish diabetic complications in elderly Chinese patients[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2024, 40(7): e70000.

[17] TRIPATHI P, VYAWAHARE A, KADAM N, et al. Comparison of clustering and phenotyping approaches for subclassification of type 2 diabetes and its association with remission in Indian population[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 20260.

[18] BAYOUMI R, FAROOQI M, ALAWADI F, et al. Etiologies underlying subtypes of long-standing type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2024, 19(5): e0304036.

[19] NEMATOLLAHI M A, ASKARINEJAD A, ASADOLLAHI A, et al. A cohort study on the predictive capability of body composition for diabetes mellitus using machine learning[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2024, 23(1): 773-781.

[20] XIE J, ZHANG X, SHAO H, et al. An affordable approach to classifying type 2 diabetes based on fasting plasma glucose, TyG index and BMI: a retrospective cohort study of NHANES data from 1988 to 2014[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1): 113.

[21] ZAHARIA O P, STRASSBURGER K, STROM A, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(9): 684-694.

[22] ZAGHLOOL S B, HALAMA A, STEPHAN N, et al. Metabolic and proteomic signatures of type 2 diabetes subtypes in an Arab population[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7121.

[23] SCOTT R A, LU V I, GROVE N, et al. Rates of diabetic retinopathy among cluster analysis-identified type 2 diabetic mellitus subgroups[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024, 262(2): 411-419.

[24] RUAN Z, ZHAO J. Differential ischemic stroke risk linked to novel subtypes of type 2 diabetes: insights from a Mendelian randomization analysis[J]. *Endocrine*, 2024, 84(3): 980-988.