De la cama de Procusto a la medicina de precisión en la diabetes mellitus tipo 2

Josep Franch Nadal
Médico de familia del Centro de Atención Primaria de Salud Raval Sud, Barcelona
Berta Fernández Camins
Médico de familia del Centro de Atención Primaria de Salud Raval Sud, Barcelona

RESUMEN

La metáfora de Procusto ilustra la tensión entre la uniformidad de los protocolos tradicionales y la necesidad de adaptar la atención a las particularidades de cada persona con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Durante décadas, el abordaje terapéutico de la DM2 se ha caracterizado por objetivos glucémicos y tratamientos uniformes. Sin embargo, los avances en subclasificación fenotípica, farmacogenómica, inteligencia artificial y biomarcadores están impulsando la transición hacia una medicina personalizada de precisión (MPP). Este enfoque reconoce la heterogeneidad de la DM2 y persigue tratamientos individualizados que mejoren la eficacia, el pronóstico y la eficiencia en el uso de recursos. No obstante, su implementación enfrenta barreras económicas, formativas y de equidad que deben resolverse para consolidar un nuevo paradigma asistencial. La Atención Primaria, por su posición estratégica, tiene un papel esencial en la integración de esta revolución en la práctica clínica cotidiana.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, medicina personalizada de precisión, Atención Primaria, biomarcadores, inteligencia artificial, farmacogenómica.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, precision medicine, primary care, biomarkers, artificial intelligence, pharmacogenomics.

Procusto era un legendario hostelero griego fanático del orden y la uniformidad que ofrecía hospitalidad a los viajeros que pasaban por su camino, invitándolos a descansar en un lecho de hierro en su casa. Pero la condición era que tenían que encajar exactamente en la cama de hierro. Si el viajero era más bajo, lo solucionaba estirándolo a la fuerza, dislocándole los miembros con sogas, poleas o torturas. Si por el contrario era más alto y no encajaba, le amputaba las partes sobrantes… los pies, las piernas, la cabeza…

Reconozco que soy irónico por naturaleza, pero esta historia me recuerda un poco a algunas prácticas médicas que tradicionalmente hemos suministrado a nuestros pacientes. Durante años, en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) hemos aplicado tratamientos y objetivos glucémicos uniformes para todos, cortando y estirando las particularidades individuales como quien quiere hacer caber a cada paciente en la "cama" de un protocolo estándar. La metáfora de Procusto planea en el aire cuando pretendemos que *una sola talla sirva para todas las personas con diabetes,* cosa que ha resultado tan ineficaz como cruel.

LA DM2: UN ETIQUETADO ÚNICO PARA REALIDADES DIVERSAS

El diagnóstico "DM2" se ha utilizado históricamente como cajón de sastre una vez descartada la diabetes tipo 1, las formas monogénicas, pancreáticas o gestacionales. No es lógico asumir que el 90-95 % de las personas con diabetes (clasificados como tipo 2) tengan todos la misma fisiopatología ni requieran exactamente el mismo tratamiento. La realidad es mucho más diversa. La señora Carmen, de 83 años y frágil, no tiene nada que ver con Luis, de 46 años, obeso, hipertenso y con hígado graso. Ambos tienen DM2, pero no son iguales; ni responden igual al tratamiento, ni evolucionan igual.

La DM2 no es una única enfermedad homogénea, sino que hay diferentes subtipos o clústers de pacientes tal y como demostró en el 2018 un estudio pionero sueco liderado por Leif Groop y Emma Ahlqvist[1]. Este estudio identificó **cinco subgrupos de DM2** según seis variables clínicas en el diagnóstico (edad, IMC, HbA1c, autoanticuerpos, función β-pancreática y resistencia a la insulina):

1. SAID (*Severe Autoimmune Diabetes,* diabetes autoinmune grave).
2. SIDD (*Severe Insulin-Deficient Diabetes,* diabetes grave por deficiencia de insulina).
3. SIRD (*Severe Insulin-Resistant Diabetes,* diabetes grave por resistencia a la insulina).
4. MOD (*Mild Obesity-Related Diabetes,* diabetes leve relacionada con la obesidad).
5. MARD (*Mild Age-Related Diabetes,* diabetes leve relacionada con la edad).

Cada subgrupo presentaba evolución clínica diferente, riesgos de complicaciones específicos y respuesta diversa a los tratamientos. En resumen, no todos los pacientes con DM2 seguían el mismo recorrido ni se beneficiaban del mismo enfoque para minimizar el impacto de la enfermedad. No es difícil de intuir: un perfil en el que predomine la resistencia a la insulina y la obesidad probablemente se beneficiará de un tratamiento distinto del perfil de bajo peso con mayor déficit secretor. Su evolución, su grado de control y la aparición de complicaciones también será diferente. Posteriormente se ha visto que esta subclasificación pronóstica se reproduce (con matices) en otras poblaciones, aunque las proporciones de los subgrupos pueden variar según etnia y entorno[2]. Por eso es muy importante *usar datos locales* a la hora de afinar estas herramientas de precisión, porque nuestra población mediterránea no es exactamente igual que la nórdica o la asiática.

No es casualidad que las grandes sociedades hayan movido ficha en esa dirección. La American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) lanzaron en 2018 una iniciativa conjunta en medicina de precisión en diabetes[3]. En su último consenso (2023) destacan que la medicina personalizada de precisión (MPP) en DM se basa en tres grandes pilares: la prevención (evitar factores de riesgo, intervenir sobre estilos de vida y los fármacos), el diagnóstico (identificación temprana y una clasificación adecuada) y el tratamiento (eficacia y evitar efectos secundarios), todo ello con una finalidad pronóstica precisa para cada individuo. En definitiva, recomiendan un "tratamiento adecuado, para el paciente adecuado, en el momento adecuado"[4].

PRIMERAS ESTRATEGIAS DE MPP EN DM2

Que nadie piense que lo de la MPP aplicada a la DM2 es ciencia ficción futurista, ya contamos con ejemplos concretos y actuales que muestran su potencial e inician un cambio de paradigma. Veamos algunos:

- **Biomarcadores y prevención estratificada:** un sueño de los diabetólogos es poder predecir qué personas desarrollarán diabetes o complicaciones y actuar por anticipado. Pues bien, ya empiezan a identificarse biomarcadores genéticos, metabólicos o ambientales que permiten estimar el riesgo individual. Igualmente, en una persona ya con diabetes, si conociéramos marcadores que predicen mayor riesgo de retinopatía o nefropatía, podríamos intensificar el cribado, el seguimiento y el tratamiento solo en aquellos con alta probabilidad de complicarse. Con esto no solo conseguiríamos ahorrar los esfuerzos necesarios al anticiparnos y prevenir complicaciones graves en esta población, si no que, además, estaríamos ahorrando recursos y pruebas en aquellos de bajo riesgo. Estas herramientas de prevención de precisión están en desarrollo y prometen cambiar la forma en que enfocamos el cribado y el tratamiento precoz.

- **Subtipos de DM2 y medicina de precisión en la práctica:** la clasificación en subtipos de DM (como los cinco subgrupos mencionados) no es solo teoría de laboratorio. Algunos países ya la están utilizando a nivel de investigación clínica para estratificar pacientes y personalizar decisiones. Saber que un paciente pertenece a un subgrupo con déficit precoz de insulina, por ejemplo, puede hacer que nos inclinemos antes por terapias que estimulen la secreción; si en cambio pertenece al subgrupo predominantemente insulino-resistente con obesidad, se puede hacer más énfasis en tratamientos para reducir peso y mejorar la sensibilidad a la insulina. Detectar estos perfiles también ayuda a evitar tratamientos inútiles: si anticipamos que en cierto subgrupo un fármaco tendrá una efectividad inferior a la media, podemos elegir alternativas de entrada. Además de la respuesta al tratamiento, conocer el subtipo o perfil de nuestro paciente también nos permitirá predecir su predisposición a desarrollar determinadas complicaciones y la evolución de la historia natural de *su* diabetes. De hecho, ya se apunta en el horizonte una clínica diabética guiada por fenotipos[5]: un abordaje más a medida, basado en características específicas de cada paciente, en lugar de recetas universales para todos.

- **Farmacogenómica y diabetes monogénica:** otro campo donde la MPP ya es realidad es la farmacogenética aplicada a la diabetes[6]. Un ejemplo paradigmático: determinadas formas monogénicas de diabetes (como algunos tipos de MODY) pueden tratarse con una pastilla en lugar de insulina si se diagnostican correctamente. Si pensamos en la mutación del gen de la glucoquinasa (MODY2), la más frecuente en nuestro medio: estos pacientes presentan hiperglucemias leves desde jóvenes, pero sin complicaciones

significativas. Antes, muchos eran diagnosticados de DM2 o prediabetes (preDM) y tratados innecesariamente con antidiabéticos orales o incluso insulina. Ahora, gracias a la genética, sabemos que no necesitan ningún tratamiento farmacológico: bastan medidas higiénico-dietéticas y controles, ya que su hiperglucemia es benigna, es un problema del sensor glucémico y no repercutirá significativamente en un aumento de las complicaciones. Otro ejemplo: las personas con mutaciones en el factor de transcripción HNF1A (MODY3) responden espectacularmente bien a sulfonilureas en vez de insulina, algo impensable sin un análisis genético. E incluso dentro de la "clásica" DM2 poligénica, cada vez se describen más variantes genéticas asociadas a la respuesta a los fármacos: polimorfismos que hacen que unos pacientes sean metabolizadores ultrarrápidos o ultralentos de ciertas moléculas, o que predisponen a efectos adversos concretos. Aún no hacemos genotipado de rutina a todas las personas con diabetes (ni sería coste-efectivo hacerlo ahora mismo), pero la investigación en farmacogenómica de la DM2 avanza a buen ritmo. Ya están disponibles a precios razonables (100-200 €) algunos Polygenic Risk Score (PRS) como tests rápidos para analizar solo las variantes genéticas que han demostrado ser importantes para determinadas situaciones.

Además, conocer el perfil de las variantes genéticas ayuda a clasificar mejor a los pacientes, obteniendo mayor precisión en el pronóstico clínico y la respuesta terapéutica[7]. Es cuestión de tiempo que algunas decisiones clínicas y terapéuticas se tomen con un ojo puesto en el genoma del paciente.

- **Inteligencia artificial y modelos predictivos:** la irrupción de la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático también está dando alas a la MPP en diabetes. Disponemos de montañas de datos de salud *(big data)* y hoy los ordenadores pueden aprender de millones de historias clínicas para encontrar patrones que a los humanos se nos escaparían. Esto permite desarrollar modelos predictivos: algoritmos que pueden predecir, por ejemplo, qué pacientes tienen mayor riesgo de descompensación o de complicaciones en los próximos años, o incluso cuál será la respuesta esperable a un determinado medicamento. Ya se están creando gemelos digitales de pacientes[8] (copias virtuales hechas a partir de sus datos clínicos y biológicos) sobre los que ensayar tratamientos diferentes sin ningún riesgo para el paciente real. Puede sonar a ciencia ficción, pero no lo es: estas tecnologías ya se están aplicando en investigación y ensayos clínicos iniciales. Por ejemplo, simular en un entorno virtual la evolución de un paciente con diabetes permitiría probar miles de combinaciones terapéuticas en segundos e identificar cuáles tienen más probabilidades de éxito antes de aplicarla de verdad. Todo ello, combinado con los datos de *wearables* (pulseras de actividad, glucómetros continuos, etc.), abre un panorama en el que podremos ajustar el tratamiento en tiempo real a las necesidades del paciente, como un GPS médico guiando el manejo de la diabetes. Todavía estamos en las fases iniciales de este campo, pero se vislumbra una enorme capacidad de personalizar la atención y, de paso, evitar gastos innecesarios enfocándonos solo en intervenciones que funcionarán en aquel individuo.

En conjunto, estos ejemplos demuestran que la MPP aplicada a la diabetes no es solo un eslogan, sino un movimiento en marcha. Y, como hemos comentado previamente, es importante tener datos locales que se hayan obtenido de nuestra población. En este sentido, en 2022 se puso en marcha en Cataluña el estudio COPERNICAN que pretende cambiar el paradigma de la clasificación y el abordaje de los pacientes desde el momento en que debutan con una diabetes. Este estudio recopilará datos de 1200 debuts de diabetes diagnosticados y seguidos desde Atención Primaria. Se está realizando un fenotipado exhaustivo y estudios complementarios como tests nutricionales, de actividad física, ecografías de carótidas, etc. También se dispone de muestras almacenadas en biobanco para estudiar la genética y otras herramientas importantes como la lipidómica (ciencia que estudia el conjunto completo de lípidos en un sistema biológico, analizando su estructura, función, abundancia e interacciones con otras moléculas). Con ello se espera poder establecer unos clústers de pacientes que tengan una gran fiabilidad pronóstica en nuestro medio y que sirvan para orientar la actitud que deberíamos tener ante cada paciente que debuta con una diabetes[9].

Desde la prevención de precisión hasta la terapia a medida, pasando por una mejor estratificación diagnóstica, o la previsión de la historia natural, la diabetología está viviendo una revolución tranquila. Pero… *(siempre hay un pero)* para hacer realidad esta visión a gran escala, todavía tenemos que superar obstáculos.

BARRERAS ACTUALES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA MPP EN DM2

Como se puede imaginar, desplegar la medicina de precisión en la práctica cotidiana no es tan fácil como pulsar un botón. Hay barreras muy concretas —algunas, bastante prosaicas— que deben abordarse antes de que la MPP se convierta en estándar de cuidado. Destacamos las principales[4]:

- **Costes y recursos limitados:** muchas herramientas de precisión (secuenciación genética, paneles de biomarcadores avanzados, sistemas de IA) son caras. El coste de realizar tests genéticos a toda la población todavía es elevado, y hacer *screening* universal no sería coste-efectivo hoy por hoy. Además, implementar la MPP pide invertir en tecnología, bases de datos masivas y profesionales cualificados —y no todos los sistemas sanitarios pueden asumirlo fácilmente. Es el típico pez que se muerde la cola: para ahorrar costes a largo plazo con tratamientos más acertados, es necesario invertir más ahora en diagnósticos sofisticados. Convencer a los gestores para que miren más allá del presupuesto inmediato es todo un reto.

- **Desigualdad de acceso y equidad:** si no tenemos cuidado, la medicina de precisión podría ensanchar las diferencias en salud. ¿Quién podrá acceder a estos tests y terapias personalizadas? ¿Solo los pacientes de entornos sanitarios avanzados o privados? Debemos asegurarnos de que la MPP llegue a todo el mundo, no solo a quien vive cerca de un hospital terciario o se puede pagar ciertas pruebas. Las poblaciones subrepresentadas (por ejemplo, muchas etnias no europeas o personas de zonas rurales) han participado poco en los grandes estudios genéticos, lo que es un problema: los algoritmos y biomarcadores diseñados con datos de poblaciones occidentales acomodadas pueden fallar en otros grupos. Es necesario, pues, un esfuerzo por incluir la diversidad en los estudios y por garantizar que, una vez disponibles, estas innovaciones se integren también en la Atención Primaria y comunitaria de acceso público. En definitiva, la MPP debe ir acompañada de una estrategia de equidad, o corremos el riesgo de crear una medicina de precisión para quienes puedan permitírselo (una amarga ironía en un sistema de salud que aspira a la universalidad).

- **Formación y cambio de mentalidad:** pasar del paradigma tradicional a la medicina de precisión implica reeducar a toda una generación de profesionales. Muchos médicos de Atención Primaria se formaron en una época en la que la genómica parecía ciencia ficción y se nos inculcaba seguir los protocolos al pie de la letra. Ahora se nos va a pedir interpretar paneles genéticos, comprender algoritmos predictivos y aplicar tratamientos personalizados que van más allá del paradigma de la "metformina para todos". No se trata solo de aprender cuatro conceptos nuevos; es un profundo cambio cultural. Necesitamos programas de formación continua en medicina de precisión, guías clínicas actualizadas que orienten cuándo y cómo personalizar (por ejemplo, a quién merece la pena realizar una prueba genética o cómo ajustar la terapia en función de un biomarcador) y, quizás lo más difícil de todo, abrir nuestra mente a una medicina más individualizada. Todo esto requiere tiempo, ganas y un cierto espíritu crítico para cuestionar viejos dogmas. Sabemos que no es fácil: la inercia clínica es poderosa, pero debe superarse con evidencia y resultados.

- **Interoperabilidad de datos e infraestructuras:** la MPP se basa en la gestión de volúmenes masivos de datos: historiales médicos electrónicos, datos genéticos, registros de sensores, etc. Desafortunadamente, a menudo nos movemos en entornos donde el historial de Atención Primaria no se corresponde con el del hospital, donde obtener un simple análisis de otro centro ya es una odisea burocrática. Esto dificulta la aplicación de modelos predictivos integrados. Es necesario mejorar la interoperabilidad de los sistemas de información, garantizar la calidad y la seguridad de los datos (que no estén llenos de errores) y dotar de inteligencia capaz de conectar todas las piezas. Por ejemplo, para que un algoritmo genere un informe útil en la clínica necesita acceder a todos los datos relevantes sobre ese paciente en tiempo real. Además, existe el problema de la privacidad: el manejo de datos genéticos sensibles requiere altas garantías de confidencialidad, lo que añade complejidad legal y técnica.

- **Evidencia científica y validación clínica:** por último, no podemos olvidar que muchas promesas de la MPP aún necesitan ser validadas en ensayos y estudios robustos antes de adoptarlas masivamente. ¿En qué casos realmente mejora lo suficiente los resultados como para justificarse? ¿Qué intervenciones de precisión son coste-efectivas y cuáles no? ¿Qué biomarcadores están listos para salir del laboratorio y entrar en la consulta, y cuáles deben refinarse? Al final del día, los médicos de familia queremos estar seguros de que lo que aplicamos está apoyado por evidencia sólida y recomendaciones oficiales. Por ahora, estamos en suelo mixto: hay avances muy prometedores, pero también vacíos de conocimiento importantes. Esto no significa que debamos frenar el desarrollo de la medicina personalizada, sino más bien que debemos acelerar la investigación y fortalecer la colaboración entre instituciones para llenar los vacíos de conocimiento y llevar a la práctica lo que realmente aporta valor.

Podríamos añadir más puntos, pero la idea global está clara: implementar la medicina personalizada de precisión en DM2 no está exento de dificultades. Sin embargo, ninguno de estos obstáculos es insalvable si hay voluntad colectiva y visión a largo plazo.

DEL MITO A LA ACCIÓN: ¿Y YO, QUÉ HAGO?

Llegados a este punto, quizás nos preguntemos: "Y yo, médico de Atención Primaria abrumado por 8-10 minutos por paciente y una montaña de trabajo, ¿qué puedo hacer con todo esto?". Es una reacción comprensible. La MPP en diabetes suena a algo de laboratorios punteros y congresos internacionales, pero lo cierto es que sin nosotros, los que estamos a pie de calle viendo y tratando a la mayoría de las personas con DM2, esta revolución quedará coja. ¿Qué hacer?

En primer lugar, **abrazar una actitud crítica (y autocrítica)** con el enfoque actual. No se trata de descartar las guías clínicas, sino de saber interpretarlas con criterio y adaptarlas a las necesidades de cada persona. Debemos huir de la comodidad del "siempre lo hemos hecho así" y atrevernos a hacernos preguntas en la consulta: Este objetivo de HbA1c tiene sentido para Sra. X? ¿Por qué el Sr. Y tiene una diabetes? ¿Por qué el Sr. Z no consigue buenos controles?, ¿Este paciente joven con DM2 muy mal controlada podría ser en realidad un LADA y valdría la pena pedir anticuerpos? ¿La Sra. K con múltiples efectos secundarios en la medicación podría tener alguna variante genética que lo explique?… Se trata de ser más curiosos y observadores con las particularidades de cada caso.

En segundo lugar, **actualizarnos y formarnos** en ese campo. La medicina de precisión avanza rápido y es nuestra responsabilidad mantenernos al día: leer artículos, asistir a cursos o sesiones sobre diabetología de precisión, aprovechar recursos formativos enfocados a la heterogeneidad de la diabetes... Formarnos también significa colaborar con los especialistas: preguntar sobre ese paciente "diferente" que no cuadra con los patrones típicos y *compartir información* (bidireccionalmente) para aprender de los casos. Solo trabajando en equipo se puede ofrecer una atención realmente personalizada y efectiva.

En tercer lugar, **reclamar los recursos y cambios estructurales necesarios.** Si queremos realizar medicina de precisión, necesitamos herramientas de precisión; esto es, sistemas de información que nos alerten de factores de riesgo, acceso ágil a pruebas genéticas o biomarcadores cuando estén indicados, protocolos que contemplen decisiones compartidas con el paciente teniendo en cuenta preferencias y características personales, etc. Desde nuestra posición, podemos cerrar filas a través de sociedades científicas y grupos de trabajo para pedir a los gestores que planifiquen la implantación progresiva de estas innovaciones. Nadie mejor que nosotros sabe dónde aprieta el zapato en la consulta: debemos hacer oír nuestra voz para que la tecnología y las nuevas herramientas se diseñen *con* la Atención Primaria en mente, no como un parche impuesto desde arriba.

Por último, **mantener el optimismo y la motivación.** Sí, la carga asistencial es enorme y puede parecer que lo de la MPP es demasiado sobre nuestros hombros. Pero recordemos el porqué detrás de todo: se trata de mejorar la salud y la vida de nuestros pacientes de forma significativa. Pensemos en aquel paciente con DM2 que hemos visto empeorar a pesar de hacer "todo lo que dice el manual"; quizá podríamos ofrecerle una alternativa que cambie la trayectoria de su enfermedad con un enfoque de precisión. Pensemos en el derroche que supone dar a 100 pacientes un tratamiento caro si solo 30 se beneficiarán de ello, ¿no sería fantástico saber identificar cuáles 30 son estos de entrada? La MPP nos promete esto: ser más precisos, más eficientes y efectivos. Y, de rebote, puede reducir costes y evitar procedimientos innecesarios, lo que también es una gran noticia para un sistema sanitario tensionado.

Y nuestra historia acaba con la muerte de Procusto a manos del mítico Teseo que le aplica la misma medicina en su cama de hierro. Años después, nuestro héroe Teseo consiguió salir del laberinto del Minotauro gracias al hilo que le dio Ariadna. Ha llegado el momento de matar a nuestro Procusto, seguir el hilo de Ariadna y alcanzar una Medicina Personalizada de Precisión.

Tenemos que dejar atrás la cama de acero de la uniformidad forzosa y abrazar una cama flexible, adaptable a cada persona. La DM2 nos ha enseñado humildad: bajo una misma etiqueta conviven muchos mundos. La medicina personalizada de precisión es un reto colectivo, pero también una ilusionante oportunidad de hacer mejor nuestro trabajo. Y nosotros, desde la Atención Primaria, tenemos mucho que decir… y que hacer.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bönhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Sep 1;7(9):684-94.
3. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2020 Sep 1;63(9):1671-93.
4. Tobias DK, Merino J, Ahmad A, Aiken C, Benham JL, Bodhini D, et al. Second international consensus report on gaps and opportunities for the clinical translation of precision diabetes medicine. Nat Med. 2023 Oct 1;29(10):2438-57.
5. Tanabe H, Masuzaki H, Shimabukuro M. Novel strategies for glycaemic control and preventing diabetic complications applying the clustering-based classification of adult-onset diabetes mellitus: A perspective. Vol. 180, Diabetes Research and Clinical Practice. Elsevier Ireland Ltd; 2021.
6. Engelbrechtsen L, Andersson E, Roepstorff S, Hansen T, Vestergaard H. Pharmacogenetics and individual responses to treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. Pharmacogenet Genomics. 2015 Sep 23;25(10):475-84. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181639/
7. Mansour Aly D, Dwivedi OP, Prasad RB, Käräjämäki A, Hjort R, Thangam M, et al. Genome-wide association analyses highlight etiological differences underlying newly defined subtypes of diabetes. Nat Genet. 2021 Nov 1;53(11):1534-42.
8. Shamanna P, Joshi S, Thajudeen M, Shah L, Poon T, Mohamed M, et al. Personalized nutrition in type 2 diabetes remission: application of digital twin technology for predictive glycemic control. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39634180/
9. Fernández-Camins B, Vlacho B, Canudas A, Ortega M, Granado-Casas M, Perera-Lluna A, et al. Characterisation of type 2 diabetes subgroups at diagnosis: the COPERNICAN prospective observational cohort study protocol. BMJ Open. 2024 Dec 15;14(12).