



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**IMPACTO DE LA DIABETES
MELLITUS EN LA APARICIÓN
DE SARCOPENIA EN PACIENTES
CON DESNUTRICIÓN
RELACIONADA CON LA
ENFERMEDAD**

Presentada por Don Jaime González
Gutiérrez para optar al grado de Doctor por la
Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr Juan José López Gómez

Dra Paloma Pérez López

Dr Daniel Antonio de Luis Román

AGRADECIMIENTOS

Después de casi un año y medio desde que nos embarcamos en este proyecto, estas son las últimas líneas que escribo para el mismo. Unas líneas finales que darán comienzo al resto... Y así es como pretendo ver esta tesis, no como una culminación final, sino como una culminación hacia un nuevo comienzo.

Volviendo al término de “culminación”, todos los que culminan su obra, ya sean actores, deportistas o músicos, pero también gente más “anónima”, como pueden ser los médicos, en su discurso de celebración, recuerdan el camino vivido para llegar a ese momento y, sobre todo, a quienes estuvieron presentes en el camino.

No sé, en qué momento, marcar el inicio del camino. Quizá, en el momento en el que planeamos llevar a cabo la presente tesis. Sinceramente, no recuerdo ni la fecha ni el lugar exactos. Sí recuerdo que estaba con dos de los que serían mis directores de esta tesis, a los que les tengo que agradecer que me animasen a introducirme en este proyecto: a Daniel, quien, además, fue mi profesor en la Carrera de la que luego ha sido mi especialidad, y a Juanjo, mi tutor, de quien aprendí lecciones como que la Endocrino y la Nutrición deben integrarse en una sola o que la especialidad no debe gustarte, sino apasionarte.

Precisamente, también he de acordarme de los miembros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico, que me han guiado en este camino de la especialidad. A los adjuntos, Gonzalo, Bea, Emi, Ana, Esther, Rebeca, Bea y Mario; a las enfermeras y TCAEs, María, Marta, Sofía, Ana, Raquel, Ana, Nines, Isa, Eva, Laura, Alejandro, Sara, Alberto y Chus; a la Sección de Dietética (Irene, Inés, Sara, Miriam, Ana, Iván, Iris...); a Olatz, David, Katia, Teresa e Isabel. Gente que me ha ayudado tanto y que lo sigue haciendo hoy en día.

Además, una mención especial he de hacer a mis compañeros resis, actuales y pasados: Paloma, que ha pasado de gran residente a mejor adjunta y aún mejor directora de tesis; Pablo, un chico prodigio de nuestro Servicio y de la Especialidad; Lucía, quien ha ido creciendo de una forma exponencial en esta Endocrino que tanto le gusta; Puerto, con un presente y un potencial tremendos y que se ha vuelto una imprescindible del Servicio; Hugo, que tengo ganas de ver de lleno en la Endocrino y que nos va a dar muchas alegrías.

Tendría que seguir agradeciendo a muchas personas que me han acompañado en estos últimos años, desde adjuntos de otras especialidades, como Inma, Jesús, Pedro, Miguelón, Esther o Cris, pasando por resis (Marina, Elena, Ángel, Héctor, Margarita...) y llegando a los miembros del extraordinario equipo de guardias del Pool de Interna como Ernesto, Javi, Laura, Sara, Marina, Lucía, Vicente, Ángela, Óliver, Jacob, Jean Félix... (pidiendo perdón a los que, en ambos grupos y por cuestiones de espacio, lamento no poder mencionar), algunos de los cuales tengo el honor de poder considerar amistades y me han permitido recordar a mis amigos de la Carrera (Pablo, Laura, María, Juan, Jorge, Susana, María...) y de fuera de ella (Miki, Borja, Manu, Enrique...). Y no puedo dejar de incluir, cuando se habla en una tesis de Medicina, a María Jesús de Hoyos, probablemente, la mejor médico que he conocido.

Las últimas gracias se las quiero dedicar a mi familia (abuelos, tíos, primos... Susana, Nieves, M^a Gloria...), pero especialmente a esa familia más cercana que ha estado siempre conmigo, como se suele decir, en los buenos momentos y en los no tan buenos: a mis hermanos, Daniel y Javier, por los buenos ratos que pasamos juntos a diario y por lo que sigo aprendiendo de vosotros; a mis padres, Javier y Margarita, por vuestro ejemplo, por la educación recibida, por el ejemplo y, sobre todo, por el amor recibido cada día. Os quiero mucho.

A todos vosotros, muchas gracias y enhorabuena, porque, parafraseando a los Pet Shop Boys y a Kylie, nunca soñé que conseguiríamos juntos todo lo que hemos logrado y soy muy afortunado de que existáis en mi vida.

Un solo pensamiento deja una huella

ÍNDICE

1.	ABREVIATURAS	3
2.	RESUMEN	11
3.	INTRODUCCIÓN.....	21
3.1.	DIABETES MELLITUS	21
3.2.	DESNUTRICIÓN.....	37
3.3.	SARCOPENIA.....	47
3.4.	RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y SARCOPENIA.....	58
3.5.	SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y LA SARCOPENIA	65
3.6.	RELACIÓN ENTRE LOS ARTÍCULOS QUE COMPONEN ESTE COMPENDIO PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR.....	68
4.	JUSTIFICACIÓN	77
5.	HIPÓTESIS.....	81
6.	OBJETIVOS.....	85
7.	RESULTADOS.....	89
7.1.	ARTÍCULO 1: IMPACT OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS ON NUTRITIONAL ASSESSMENT IN DISEASE-RELATED MALNUTRITION: A CROSS-SECTIONAL STUDY.....	89
7.2.	ARTÍCULO 2: IMPACT OF DIABETES MELLITUS, ITS DURATION, AND ASSOCIATED COMPLICATIONS ON NUTRITIONAL INTAKE IN PATIENTS AT RISK OF MALNUTRITION: A FOCUSED NUTRITIONAL ASSESSMENT.....	89

7.3.	ARTÍCULO 3: EFFECT OF HYDROXY-METHYL-BUTYRATE ENRICHED DIABETES-SPECIFIC ORAL NUTRITIONAL SUPPLEMENTATION ON MALNOURISHED PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS ASSESSED WITH AI-ASSISTED ULTRASOUND IMAGING.	90
8.	CONCLUSIONES.....	147
9.	RENDIMIENTO CIENTÍFICO.....	153
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	161

1. ABREVIATURAS

- **ACEi:** *angiotensin-converting enzyme inhibitors* / inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- **ACR:** *albumin-to-creatinine ratio* / índice albúmina/creatinine.
- **ADA:** *American Diabetes Association* / Asociación Americana de la Diabetes.
- **ADOs:** antidiabéticos orales.
- **AGEs:** *advanced glycation end products* / productos finales de glicación avanzada.
- **aGLP-1:** *glucagon-like peptide-1 receptor agonists* / análogos del péptido similar al glucagón tipo 1.
- **AGP:** *Ambulatory Glucose Profile* / perfil ambulatorio de glucosa.
- **ALM:** *appendicular lean mass* / masa magra apendicular.
- **ARB:** *angiotensin receptor blocker* / antagonista del receptor de angiotensina.
- **ASCVD:** *atherosclerotic cardiovascular disease* / enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
- **ASMI:** *appendicular skeletal muscle mass index* / índice de masa muscular apendicular.
- **BIA:** *bioelectrical impedance analysis* / bioimpedanciometría eléctrica.
- **Ca-HMB:** calcio β-hidroxi-β-metilbutirato.
- **CV:** *coefficient of variation* / coeficiente de variación.
- **CVD:** *cardiovascular disease* / enfermedad cardiovascular.
- **CVOT:** *cardiovascular outcomes trial* / ensayo de resultados cardiovasculares.
- **DM:** diabetes mellitus.
- **DM1:** diabetes mellitus tipo 1.
- **DM2:** diabetes mellitus tipo 2.
- **DRE:** desnutrición relacionada con la enfermedad.
- **DSMES:** *Diabetes Self-Management Education and Support* / educación y apoyo para el autocontrol de la diabetes.
- **DXA:** *dual-energy X-ray absorptiometry* / absorciometría de rayos X de energía dual.
- **ECW:** *extracellular water* / agua extracelular.
- **eGFR:** *estimated glomerular filtration rate* / tasa de filtración glomerular estimada.

- **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **ERC:** enfermedad renal crónica.
- **ESPEN:** *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* / Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo.
- **EWGSOP2:** *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2* / Grupo Europeo de Trabajo sobre Sarcopenia en Personas Mayores 2.
- **FFM:** *fat-free mass* / masa libre de grasa.
- **FFMI:** *fat-free mass index* / índice de masa libre de grasa.
- **FM:** *fat mass* / masa grasa.
- **GAD:** *glutamic acid decarboxylase* / descarboxilasa del ácido glutámico.
- **GIP:** *glucose-dependent insulintropic polypeptide* / polipéptido insulínico dependiente de glucosa.
- **GLIM:** *Global Leadership Initiative on Malnutrition* / Iniciativa Global de Liderazgo en Desnutrición.
- **GLP-1:** *glucagon-like peptide 1* / péptido similar al glucagón tipo 1.
- **GLUT 2:** *glucose transporter type 2* / transportador de glucosa tipo 2.
- **GLUT 4:** *glucose transporter type 4* / transportador de glucosa tipo 4.
- **GMI:** *glucose management indicator* / indicador de gestión de glucosa.
- **HbA1c:** hemoglobina glicosilada A1c.
- **HF:** *heart failure* / insuficiencia cardíaca.
- **HFpEF:** *heart failure with preserved ejection fraction* / insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.
- **HFrEF:** *heart failure with reduced ejection fraction* / insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.
- **HHF:** *hospitalization for heart failure* / hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- **HLA:** *human leukocyte antigen* / antígeno leucocitario humano.
- **HMB:** β-hidroxi-β-metilbutirato.
- **IA:** inteligencia artificial.
- **ICW:** *intracellular water* / agua intracelular.
- **iDPP-4:** inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.
- **IGF-1:** *insulin-like growth factor 1* / factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.
- **IL-1β:** interleucina 1 beta.

- **IL-6:** interleucina 6.
- **IL-10:** interleucina 10.
- **IMC:** índice de masa corporal.
- **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.
- **isMCG:** *intermittently scanned continuous glucose monitoring* / monitorización continua de glucosa de escaneo intermitente.
- **LDL:** *low-density lipoprotein* / lipoproteína de baja densidad.
- **MACE:** *major adverse cardiovascular events* / eventos cardiovasculares adversos mayores.
- **MASH:** *metabolic dysfunction–associated steatohepatitis* / esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica.
- **MASLD:** *metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease* / enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.
- **MCG:** *continuous glucose monitoring* / monitorización continua de glucosa.
- **MI:** *myocardial infarction* / infarto de miocardio.
- **MNA-SF:** *Mini Nutritional Assessment – Short Form* / Mini Evaluación Nutricional (forma corta).
- **MODY:** *Maturity-Onset Diabetes of the Young* / diabetes de inicio en la madurez del joven.
- **MST:** *Malnutrition Screening Tool* / herramienta de cribado de desnutrición.
- **mTOR:** *mechanistic target of rapamycin* / diana mecanicista de la rapamicina.
- **MUST:** *Malnutrition Universal Screening Tool* / herramienta universal de cribado de desnutrición.
- **NFκB:** *nuclear factor kappa B* / factor nuclear kappa B.
- **NRS-2002:** *Nutritional Risk Screening 2002* / cribado del riesgo nutricional 2002.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **OS:** obesidad sarcopénica.
- **PCR:** proteína C reactiva.
- **PhA:** *phase angle* / ángulo de fase.
- **PI3K:** *phosphoinositide 3-kinase* / fosfoinositol 3-quinasa.
- **PTPN22:** *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22* / proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22.
- **RFMT:** *rectus femoris muscle thickness* / espesor del músculo recto femoral.

- **RM:** resonancia magnética.
- **ROS:** *reactive oxygen species* / especies reactivas de oxígeno.
- **rtMCG:** *real-time continuous glucose monitoring* / monitorización continua de glucosa en tiempo real.
- **Rz:** resistencia.
- **SARC-F:** *Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls* / Fuerza, ayuda para caminar, levantarse de una silla, subir escaleras, caídas.
- **SDOH:** *social determinants of health* / determinantes sociales de la salud.
- **SMI:** *skeletal muscle index* / índice de masa muscular.
- **SNAQ:** *Short Nutritional Assessment Questionnaire* / cuestionario corto de evaluación nutricional.
- **SNO:** suplementación nutricional oral.
- **SOG:** sobrecarga oral de glucosa.
- **SPPB:** *Short Physical Performance Battery* / batería corta de rendimiento físico.
- **TAR:** *time above range* / tiempo por encima de rango.
- **TBW:** *total body water* / agua corporal total.
- **TC:** tomografía computarizada.
- **TBR:** *time below range* / tiempo por debajo de rango.
- **TIR:** *time in range* / tiempo en rango.
- **TNF- α :** *tumor necrosis factor alpha* / factor de necrosis tumoral alfa.
- **TUG:** *Timed Up and Go test* / prueba Timed Up and Go.
- **UCI:** unidad de cuidados intensivos.
- **Xc:** reactancia.
- **ZnT8:** *zinc transporter 8* / transportador de zinc 8.

RESUMEN

2. RESUMEN

Tesis presentada por modalidad por compendio de publicaciones

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una condición metabólica de elevada prevalencia que conlleva la elevación de los niveles de glucosa plasmáticos y, en consecuencia, lesión de diferentes órganos y tejidos (riñón, retina, sistema nervioso, aparato cardiovascular, entre otros) debida a la ausencia de secreción de insulina o a la resistencia a esta.

Por otro lado, la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) es producida por una disminución de la ingesta o una falta de asimilación adecuada de los nutrientes que implica una modificación de la composición corporal. La sarcopenia es aquella situación caracterizada por la disminución de la masa muscular y de la fuerza, pudiendo llegar, incluso, a la pérdida de funcionalidad física. Tanto la DRE como la sarcopenia implican un aumento de la morbimortalidad, siendo precisa su detección temprana. En su evaluación juegan un papel importante las técnicas de composición corporal como la bioimpedanciometría eléctrica (BIA) y la ecografía muscular, que se han incorporado a la valoración de parámetros clínicos, antropométricos o analíticos que ya se venía realizando en práctica clínica habitual. Además, las nuevas herramientas de inteligencia artificial (IA) pueden aportar un valor añadido al añadirse a las técnicas de imagen al proporcionar datos sobre calidad y composición musculares no analizables hasta la fecha.

Estas tres entidades, DM, DRE y sarcopenia, guardan relación en diferentes puntos de su fisiopatología, tales como la resistencia a la insulina, la lipotoxicidad, la reducción de la ingesta proteica o la respuesta inflamatoria. Además, aspectos como un mayor tiempo de evolución de la DM y la presencia de complicaciones derivadas de la misma pueden ser relevantes en la mayor prevalencia de DRE y de sarcopenia, llegando a considerarse a esta última una complicación de la DM (sarcopenia diabética).

Es importante, como se ha mencionado, el diagnóstico de estas condiciones para el adecuado manejo de las mismas. En dicho manejo, es clave la terapia nutricional, asegurando una adecuada ingesta calórica y proteica, que podría estar disminuida en los pacientes con DM. En este sentido es preciso desarrollar y evaluar estrategias específicas en estos pacientes, como la basada en el empleo de una suplementación nutricional oral

(SNO) con fórmulas específicas de DM con modificación del perfil de proteínas, enriquecidas con compuestos anabólicos como el calcio β -hidroxi- β -metilbutirato (Ca-HMB), para favorecer el correcto control glucémico y la mejoría de la cantidad y la calidad del músculo para mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes.

OBJETIVO

El presente trabajo tuvo, como objetivos, en primer lugar, investigar las diferencias a nivel de la masa y de la fuerza musculares en pacientes con DRE en función de la presencia de DM2; caracterizar la influencia del tiempo de evolución de la DM y la presencia de complicaciones relacionadas con la DM como factores contribuyentes a estas variaciones en la cantidad y calidad musculares; por otro lado, evaluar la influencia a nivel de la ingesta calórico-proteica en pacientes en riesgo de DRE en función de la presencia de DM2, de su tiempo de evolución y de la presencia de complicaciones; y por último, evaluar el efecto de la suplementación nutricional oral mediante una fórmula nutricional específica de DM con modificación del perfil proteico en la masa muscular y en la calidad y función musculares, así como en el estado nutricional, en pacientes con DM en riesgo de DRE utilizando como herramienta un sistema de ecografía muscular asistida con análisis de Inteligencia artificial.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo, en primer lugar, un estudio transversal en una muestra de pacientes ambulatorios adultos con DRE en seguimiento por el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, comparándose, en función de la presencia o de la ausencia de DM2, de su tiempo de evolución y de la presencia o ausencia de complicaciones crónicas de la DM, parámetros antropométricos, analíticos, de ecografía nutricional asistida por la IA, de BIA y de dinamometría para evaluar la masa y la funcionalidad muscular y la asociación de la DM con la sarcopenia.

Posteriormente, se llevó a cabo un segundo estudio transversal en una muestra de pacientes ambulatorios en riesgo de DRE en el que se compararon, en función de la presencia de DM, de sus complicaciones y del tiempo de evolución de dicha condición,

variables relacionadas con la ingesta calórico-proteica real y su adecuación con respecto a los requerimientos estimados.

Finalmente, se desarrolló un estudio de cohortes en una muestra de pacientes en riesgo de DRE y con diagnóstico de DM2 en el que se comparó una intervención consistente en la adaptación de la dieta y en la suplementación oral con una fórmula nutricional específica de DM enriquecida con Ca-HMB, frente a la adaptación dietética y la suplementación con una fórmula específica de DM sin Ca-HMB de una cohorte histórica. Así, se evaluó el efecto de la intervención a nivel de los diferentes parámetros de composición corporal y de calidad y de cantidad muscular (antropometría, dinamometría, ecografía nutricional asistida por la IA, BIA) basales y tras tres meses de tratamiento.

RESULTADOS

- Artículo 1: La DM que se asoció con valores más altos del índice de músculo esquelético (SMI) (DM: 7,73 (1,98) kg/m² frente a NoDM: 6,75 (1,34) kg/m²; p < 0,01) en el análisis por BIA. Además, se asoció con valores más bajos del grosor del músculo recto femoral (RFMT) (DM: 0,85 (0,25) frente a NoDM: 0,94 (0,29); p < 0,05). La DM de larga duración se asoció con valores más bajos de SMI (DM >10 años: 7,25 (1,46) kg/m² vs. DM <10 años: 8,18 (2,30) kg/m²; p < 0,01) así como la DM complicada (DM complicada: 7,57 (2,40) kg/m² vs. DM no complicada: 7,90 (1,48) kg/m²; p < 0,01). Además, estas afecciones se asociaron con valores más bajos de RFMT (DM >10 años: 0,76 (0,18) cm vs. DM <10 años: 0,93 (0,29) cm; p < 0,05; DM complicada: 0,77 (0,17) cm vs DM no complicada: 0,94 (0,29) cm; p < 0,05). La DM fue un factor de riesgo para el desarrollo de dinapenia (OR: 3,56; IC 95%: 1,52-8,29; p < 0,01) y sarcopenia (OR: 3,08; IC 95%: 1,35-7,02; p < 0,05) ajustado por edad, sexo, IMC y estado inflamatorio (determinado por PCR). La presencia de complicaciones diabéticas fue un factor de riesgo para dinapenia (OR: 2,08; IC95%: 1,18-3,66; p = 0,01) y sarcopenia (OR: 1,92; IC95%: 1,12-3,28; p = 0,02), después de ajustar por género, edad, condición oncológica, IMC y niveles de PCR.
- Artículo 2: La DM se asoció con una menor ingesta energética ajustada al peso (Global: 29,15 (9,99) vs. DM: 24,87 (8,28) vs. NoDM: 30,65 (10,13) kcal/kg/día; p < 0,01) y una menor ingesta proteica ajustada al peso (Global: 1,29

(0,47) vs. DM: 1,18 (0,39) vs. NoDM: 1,33 (0,49) g de proteína/kg/día; $p < 0,05$). La DM fue un factor de riesgo para un menor cumplimiento de los requerimientos energéticos (OR: 2,38; IC del 95 %: 1,13-5,01; $p < 0,05$). De manera similar, se identificó la aparición de complicaciones como un factor de riesgo asociado con una menor adherencia a los requerimientos de ingesta energética (OR: 1,78; IC del 95 %: 1,06-2,98; $p < 0,05$), y una duración de la diabetes mellitus superior a 10 años se relacionó con una menor adherencia a los requerimientos de ingesta proteica (OR: 1,79; IC del 95 %: 1,08-2,99; $p < 0,05$).

- Artículo 3: tras tres meses de tratamiento, ambos grupos con SNO aumentaron su ingesta nutricional, sin observarse diferencias en el contenido proteico de la dieta. El grupo con suplemento enriquecido con Ca-HMB mostró un mayor aumento de la masa muscular, medida por ecografía, tanto en el área muscular (SNO Ca-HMB: +5,84 (-3,3-31) +21,58% frente a SNO específico para DM: -9,34 % (-25,78-+12,02) %; $p < 0,01$) como en el grosor muscular (SNO Ca-HMB: +9,17 (-4,40-+21,05) % frente a ONS específico para DM: -6,30 (-18,57-33) +12,56 %; $p < 0,01$). El grupo de SNO Ca-HMB mostró una mayor probabilidad de aumento de masa muscular en comparación con el SNO específico para DM, con una OR de 9,31 (IC del 95 %: 2,16-40,13) para el grosor y 3,96 (IC del 95 %: 1,11-14,13) para el área, ajustada por género, edad, albúmina sérica y hemoglobina glicosilada (HbA1c) basal.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones derivadas de los trabajos de investigación realizados han sido, en primer lugar, que la DM es una enfermedad crónica que afecta negativamente a la composición corporal y a la cantidad y calidad del músculo, favoreciendo el desarrollo de sarcopenia diabética como complicación derivada de la misma. Asimismo, influye en la adecuada ingesta calórico-proteica, ya que los pacientes con DM y riesgo de desnutrición ingerían de media menor cantidad de calorías y proteínas respecto a sus requerimientos, ocasionando un riesgo incrementado de sarcopenia. Además, el mayor tiempo de evolución y las complicaciones crónicas derivadas de la DM también influyen negativamente en el estado muscular y en la ingesta. Por último, la intervención nutricional con suplementación con una fórmula específica de DM con modificación del

perfil proteico y enriquecida con Ca-HMB permite el manejo integral de estas alteraciones, mejorando la masa muscular y el perfil nutricional en estos pacientes.

Introducción

3. INTRODUCCIÓN

3.1. DIABETES MELLITUS

3.1.1. Concepto, epidemiología y clasificación de la diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una condición metabólica, crónica y compleja que se caracteriza por la elevación de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia), conllevando, a largo plazo, un daño de diferentes órganos y tejidos, especialmente a nivel vascular y nervioso (1,2).

Los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estiman que, en 2022, 830 millones de personas presentaban DM, con un aumento de la prevalencia más rápido en los países en vías de desarrollo (3). En España, los datos también del año 2022 indican que la DM está presente en el 7,51% de la población, siendo la prevalencia mayor en aquellas personas de mayor edad, alcanzándose un 23,25% en aquellos mayores de 75 años (4).

La OMS estima que, según cifras de 2021, 1,6 millones de fallecimientos son debidos a la DM de forma directa. A estos números, habría que sumar las defunciones por daño renal (530000 casos) y cardiovascular (un 11% de las muertes por causa cardiovascular en todo el mundo), que indirectamente pueden relacionarse en ocasiones a la diabetes (2).

La DM, en función de características como su fisiopatología o su genética, puede clasificarse en diferentes tipos con implicaciones clínicas y terapéuticas diferentes (5,6):

- Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), es aquella debida a un defecto de secreción de insulina absoluto por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. Constituye menos del 10% de los casos de DM (6).

- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se ocasiona por una resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, que conlleva un déficit relativo inicial de insulina y, posteriormente, un defecto en su secreción. Engloba a más del 90% de los pacientes con DM (6).

- Diabetes mellitus tipo 3 (DM3), secundaria a otras condiciones: el subtipo A asociado a enfermedad de Alzheimer, subtipo B relacionada con otras enfermedades neurodegenerativas, subtipo C o diabetes pancreopriva por enfermedades del páncreas exocrino (tumores, traumatismos, fibrosis quística, pancreatitis, pancreatectomía, hemocromatosis). Por otro lado, estaría la diabetes tipo 4 (debida a la resistencia insulínica cerebral en las personas de edad avanzada) y la diabetes tipo 5 (ocasionada por los defectos en el desarrollo del páncreas debidos a la malnutrición). Tan sólo los términos de diabetes 3C y diabetes tipo 5 están correctamente reconocidas actualmente (7–12) .
- Diabetes mellitus debida a otras causas específicas: fármacos (glucocorticoides, medicamentos antiretrovirales, interferón alfa), enfermedades endocrinológicas (acromegalia, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, glucagonomas, somatostatinomas, feocromocitoma), síndromes genéticos (Klinefelter, Turner, Down). Aquí se incluye también la diabetes ocasionada por defectos en la secreción de insulina de causa genética, la llamada diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) y a las DM inmunomediadas poco comunes (síndrome de la persona rígida, anticuerpos frente al receptor de insulina).
- Diabetes mellitus gestacional, que es la que se diagnostica en el embarazo sin existencia de diabetes previa al mismo.

3.1.2. Fisiopatología de la diabetes mellitus

La DM se produce por una alteración en la secreción de insulina o la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de dicha hormona, por diferentes mecanismos según el tipo de diabetes (5). En este proceso resultan de especial importancia los factores genéticos y los ambientales, así como la inflamación, la autoinmunidad y el estrés metabólico (13).

La DM1, como se ha mencionado previamente, está producida por la destrucción autoinmune de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Este hecho se da en individuos genéticamente susceptibles, siendo una enfermedad poligénica en la que

se han descrito polimorfismos en diferentes genes con una mayor influencia en los alelos del HLA (*human leukocyte antigen*) y el PTPN22 (5,13,14).

Además de factores genéticos, el veloz incremento de la incidencia de la DM1 en múltiples poblaciones y el hecho de que los gemelos monocigóticos no siempre desarrollan la enfermedad parecen explicarse por la influencia de factores ambientales. Se han estudiado factores de riesgo perinatales (preeclampsia, edad materna por encima de los 25 años, enfermedad respiratoria neonatal, ictericia) (15); el papel de las infecciones virales, especialmente los enterovirus (virus Coxsackie), el virus del sarampión, el citomegalovirus y el virus Epstein-Barr; la inmunización en la infancia; la dieta (el momento de introducción de los cereales y el gluten, el déficit de vitamina D, la concentración de nitratos) (13,16) y el tratamiento con inmunoterapias inhibitoras de los checkpoints del ciclo celular (5).

La autoinmunidad característica de la DM1 está asociada a la presencia de los autoanticuerpos frente a la insulina, a la decarboxilasa de ácido glutámico (GAD), al transportador de zinc 8 (ZnT8) y/o a la proteína tirosín-fosfatasa IA-2. Esto representa una respuesta inmunitaria de los linfocitos T y B frente a las células beta pancreáticas (13), lo que a su vez implica una secreción alterada de insulina y una menor sensibilidad de estas células a la glucosa. Estos cambios son progresivos y generan una disglucemia también progresiva hasta el establecimiento de la diabetes clínica (13,16).

Por su parte, la DM2 es una entidad multifactorial en la que tienen un papel clave la resistencia a la insulina y la secreción alterada de dicha hormona (17,18). Nuevamente, esta enfermedad se considera poligénica, si bien la mayor parte de las variaciones genéticas asociadas con la DM2 se encuentran en regiones no codificantes (13,17). Además, se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de la DM2 la presencia de historia familiar de DM2 (18). Entre los factores sociodemográficos, existe una mayor prevalencia de DM2 en mayores de 65 años, en varones, en ciertas etnias (poblaciones de raza afroamericana, asiática, nativa americana e hispanica) y aquellos con un nivel socioeconómico más bajo (5,13).

Asimismo, existen factores ambientales que influyen en la génesis de este tipo de DM. Uno de los más notorios es la presencia de obesidad, particularmente, del acúmulo de grasa a nivel visceral (18). Esta entidad tiene influencia tanto en la resistencia a la

insulina por la acumulación de grasa en el músculo y en el hígado (13) y en las células beta pancreáticas (disminuyendo su sensibilidad a la glucosa) (17) como en la secreción disminuida de insulina por la destrucción de las células beta por la inflamación, generalmente en estadios más avanzados de la DM2 (13).

Precisamente, esta inflamación (estimulada por las adipoquinas) se ha correlacionado con la DM2, existiendo estudios que demuestran mayores niveles de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) o los mayores niveles de leucocitos (13).

Además, se ha estudiado el fenómeno de glucotoxicidad pancreática en pacientes con hiperglucemia. Dicha toxicidad estaría en relación con mecanismos como la regulación negativa del transportador de glucosa GLUT 2 de las células beta, el efecto citotóxico por la formación de radicales libres o la regulación de la síntesis de insulina por la hiperinsulinemia y la hiperproinsulinemia, así como la desensibilización de las células beta a la glucosa (19). Similar a esto, la lipotoxicidad también se ha estudiado como mecanismo de la resistencia a la insulina y de una secreción insulínica alterada (19).

Otros factores relacionados con la aparición de DM2 son el sedentarismo y ciertos patrones dietéticos, la hipertensión arterial, la dislipidemia o el síndrome de ovario poliquístico (5,18,20).

3.1.3. Clínica de la diabetes mellitus

Ambas DM tipo 1 y 2 comparten la hiperglucemia como factor central de los signos y síntomas característicos.

La DM1 presenta un curso que puede dividirse en tres fases (5,13):

El estadio 1 se caracteriza por ser asintomático y existir normoglucemia. Sin embargo, la autoinmunidad pancreática es positiva.

El estadio 2 presenta, además de la autoinmunidad positiva, una disglucemia, si bien esta etapa continúa siendo asintomática.

El estadio 3 es aquel en el que la autoinmunidad positiva se acompaña de una hiperglucemia franca y de la aparición de síntomas.

Estos síntomas debidos a la hiperglucemia, la llamada clínica cardinal, se compone de poliuria, polidipsia, cambios en el estado mental, alteraciones visuales, pérdida de peso o fatiga (5,6,21). En cerca de un 20% de los pacientes, es posible el debut de la enfermedad de forma aguda como una cetoacidosis diabética (21). La cetoacidosis diabética es una descompensación aguda de la DM caracterizada por hiperglucemia, un incremento de la concentración plasmática de cuerpos cetónicos y acidosis metabólica debido al déficit de insulina y al incremento de las hormonas contrarreguladoras (21).

En el caso de la DM2, el screening de esta entidad ha ocasionado que la enfermedad sea detectada generalmente de forma bioquímica, sin presentarse clínica. La clínica cardinal de poliuria, polidipsia, nicturia o pérdida de peso también pueden aparecer en la DM2 cuando la hiperglucemia es marcada.

Ocasionalmente, la DM2 también puede ser diagnosticada por presentarse como un estado hiperglucémico hiperosmolar y, muy raramente, como una cetoacidosis diabética (5).

3.1.4. Complicaciones derivadas de la diabetes mellitus

La hiperglucemia y sus alteraciones asociadas en el metabolismo dan lugar a la afectación progresiva de diferentes órganos a nivel estructural y funcional por daño en la vascularización de los mismos (18). Así, de este modo, podemos clasificar las complicaciones crónicas de la DM en dos tipos principales: macro y microvasculares.

A) Complicaciones macrovasculares:

Estas complicaciones quedan englobadas en la denominada enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Dentro de la misma, se incluyen entidades como el síndrome coronario agudo y el infarto de miocardio, el ictus isquémico y la enfermedad arterial periférica.

Las estrategias de tratamiento actuales buscan disminuir el riesgo cardiovascular mediante el manejo de la propia DM con un correcto control glucémico, pero también de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad o el tabaquismo. Como se describe más adelante, algunos fármacos antidiabéticos tienen también un impacto positivo en la historia de la enfermedad cardiovascular (22).

B) Complicaciones microvasculares:

Entre las complicaciones de este tipo se encuentran la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía diabéticas. En primer lugar, la nefropatía diabética comienza por una hiperfiltración glomerular que ocasiona lesiones a nivel del glomérulo (23). Posteriormente, aparece una excreción glomerular anómala de la albúmina que alcanza cifra entre 30 y 300 mg/día. Esta microalbuminuria puede progresar a una excreción glomerular de albúmina mayor a 300 mg/día (macroalbuminuria) y, finalmente, a un deterioro de la función glomerular, siendo un proceso que, generalmente, se desarrolla en varios años (23,24) . Esta nefropatía puede conducir al fracaso renal y tiene implicaciones a nivel cardiovascular (25).

Otra afección a nivel microvascular es la retinopatía diabética. En países desarrollados, esta es la causa más frecuente de ceguera en adultos entre 20 y 74 años. La hiperglucemia, la hipertensión, la dislipemia y la nefropatía son factores de riesgo para la retinopatía diabética. Además, otras enfermedades oculares como el glaucoma o las cataratas son más frecuentes y suceden a edades más tempranas en personas con DM (26).

Por otra parte, la afectación de las fibras nerviosas en la DM conlleva la llamada neuropatía diabética. Hay que distinguir entre la neuropatía autonómica y la neuropatía periférica. La primera es la alteración de las fibras nerviosas del sistema vegetativo, ocasionando taquicardia, hipotensión ortostática, alteraciones de la sudoración, gastroparesia, disfunción eréctil o vejiga neurógena. La neuropatía periférica, sin embargo, consiste en el daño a las fibras nerviosas sensitivas distales con la aparición de síntomas como disestesias, dolor, alteraciones del equilibrio o de la temperatura que se inician a nivel de manos y pies, descritas de manera característica como “en guante y calcetín” (26).

En relación con la neuropatía diabética está el pie diabético. Esta entidad se caracteriza por la aparición de úlceras o de amputaciones en el pie y se considera una complicación avanzada de la DM. La enfermedad arterial periférica y la pérdida de la sensación protectora, así como la posible existencia de

deformidades en el pie o de factores como el mal control glucémico, el tabaquismo o la presencia de otras complicaciones microvasculares son los principales factores de riesgo asociados con el pie diabético (26).

3.1.5. Diagnóstico de la diabetes mellitus

Para el diagnóstico de la DM, se emplean, principalmente, criterios bioquímicos: el porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y los niveles de glucosa plasmáticos (5):

- Una HbA1c igual o superior al 6,5 % es criterio diagnóstico de DM. Este parámetro refleja la glucosa unida a la hemoglobina durante la vida de los eritrocitos, que, en término medio, es de 120 días. De este modo, es una aproximación al control glucémico en los últimos 2-3 meses (27).
- Una glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dL también se considera criterio para el diagnóstico de DM. El ayuno debe ser, como mínimo, de 8 horas en las que no se puede ingerir ningún alimento calórico.
- Una glucosa en plasma igual o superior a 200 mg/dL a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) es diagnóstica de DM. Esta sobrecarga se realiza mediante el consumo de 75 mg de glucosa diluidos en agua.
- Una glucemia realizada al azar igual o superior a 200 mg/dL, acompañada de clínica cardinal clásica de hiperglucemia (pérdida de peso, poliuria, polidipsia, etc.) o de un cuadro compatible con una cetoacidosis diabética o un estado hiperglucémico hiperosmolar es también diagnóstico de DM.

Excepto en el último caso, es necesaria la presencia de una determinación adicional alterada para poder diagnosticar correctamente la diabetes. Esta segunda determinación puede ser en un test diferente al realizado o en el mismo test si se realiza con un intervalo temporal de diferencia (5).

Asimismo, otra situación a destacar es la prediabetes. Este término hace referencia a aquellos casos en los que la glucosa o la HbA1c se encuentran en niveles intermedios

entre los requeridos para definir diabetes y los niveles normales. Se considera prediabetes (5):

- La presencia de unos niveles de HbA1c que se encuentren entre el 5,7 % y 6,4 %.
- La glucemia en ayunas cuyo valor se sitúa entre 100 y 125 mg/dL.
- Una glucosa plasmática entre 140 y 199 mg/dL en la SOG con 75 g de glucosa.

3.1.6. Tratamiento de la diabetes mellitus

El manejo terapéutico de la DM debe ser holístico, involucrando al paciente con diabetes y haciendo especial atención a los hábitos de vida saludables. Además, se debe individualizar el tratamiento en función de factores como los objetivos glucémicos y el riesgo de hipoglucemia, los objetivos ponderales, la presencia de complicaciones de la DM y de otras comorbilidades a nivel cardiovascular, renal o hepáticas (28).

En cuanto al manejo farmacológico, se pueden distinguir dos modalidades en función de los medicamentos empleados: tratamiento con antidiabéticos orales (ADOs) o inyectables no insulínicos e insulino terapia.

A) Antidiabéticos no insulínicos

El fármaco que se ha considerado de manera tradicional como primera línea para el tratamiento de la DM2 es la metformina. Este medicamento, del grupo de las biguanidas, reduce la gluconeogénesis hepática y aumenta la captación muscular de glucosa mediada por insulina. Reduce la HbA1c con alta eficacia, con efecto neutro sobre el peso, aunque puede conseguir pérdidas de peso modestas (29). A pesar de tener un muy bajo riesgo de causar hipoglucemia, presenta, como principales efectos adversos, la intolerancia gastrointestinal, el déficit de vitamina B12 y, mucho menos frecuente, la acidosis láctica en individuos de riesgo, por ejemplo, aquellos con una enfermedad renal avanzada con filtrado glomerular menor a 30 mL/min/1,73 m² (29,30).

En los últimos años, los fármacos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), como la dapagliflozina, la empagliflozina y la canagliflozina se han empezado a emplear como primera línea en pacientes con

riesgo de enfermedad cardiovascular, de enfermedad renal crónica o de insuficiencia cardíaca por sus buenos resultados a nivel de estos órganos (29). Estos ADOs incrementan la eliminación renal de glucosa, lo que implica una eficacia intermedia-alta en el control glucémico. Sus principales efectos adversos son las infecciones genitourinarias y de manera poco habitual la cetoacidosis diabética euglucémica (29,30).

De forma similar, los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1, por sus siglas en inglés) también pueden ser utilizados como antidiabéticos de primera línea en pacientes con enfermedad cardiovascular, renal o con varios factores de riesgo cardiovascular. Estos fármacos aumentan la secreción de insulina dependiente de glucosa y suprimen la secreción de glucagón. Además, de la reducción de la HbA1c, presentan otros efectos (disminución del apetito, enlentecimiento del vaciado gástrico) que son beneficiosos en la reducción de peso. Las manifestaciones digestivas son el efecto adverso más común, si bien hay que mencionar, asimismo, el empeoramiento de la retinopatía diabética o la patología de la vía biliar en casos de disminución de peso muy brusca. Además, en ensayos preclínicos se ha observado la existencia de tumores de las células C tiroideas en roedores a los que se les administró esta clase de fármacos. La dulaglutida, la liraglutida y la semaglutida son los principales integrantes de este grupo (29). De aparición más reciente es tirzepatide, un análogo de GLP-1 y del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) que también es eficaz en la reducción de la HbA1c, así como en la disminución del peso corporal y de la masa grasa. Sus principales reacciones adversas son nuevamente las gastrointestinales (29).

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) impiden la inactivación de las hormonas incretínicas endógenas por lo que, al igual que en el caso de los aGLP-1, incrementan la secreción de insulina dependiente de glucosa y suprimen la secreción de glucagón. Aunque su eficacia en el descenso de la HbA1c es menor que en los casos anteriores, y no conllevan una disminución de peso, su perfil de seguridad y su buena tolerancia hacen que sean útiles especialmente en el paciente frágil. Pueden ocasionar artralgias o reacciones de hipersensibilidad y, en el caso de la saxagliptina, un aumento del riesgo de

insuficiencia cardíaca. Aparte de la saxagliptina, son también iDPP-4 la linagliptina, la sitagliptina o la alogliptina (29,30).

Otro mecanismo de acción es el de las sulfonilureas, fármacos secretagogos que estimulan la secreción de insulina de forma independiente a la glucosa plasmática. Sin embargo, este hecho implica que, junto con el aumento ponderal, la hipoglucemia sea su efecto secundario más notorio. Hay que mencionar que son eficaces en el control glucémico, así como su amplia accesibilidad. A esta clase de ADOs pertenecen la gliclazida, la glimepirida, la glipizida o la glibenclamida (29,30). Las megitinidas, cuyo principal representante es la repaglinida, son secretagogos cuyo perfil de efectos adversos es similar al de las sulfonilureas (30).

Por otra parte, las tiazolidinedionas son medicamentos que incrementan la sensibilidad a la insulina, preservando, de este modo, la célula beta pancreática. Su eficacia en el control de la glucemia es alta. Además, pueden tener relevancia en la reducción de eventos cardiovasculares. La pioglitazona pertenece a esta familia y sus principales efectos adversos son la ganancia de peso, la retención de líquidos y la insuficiencia cardíaca, la hipoglucemia y el mayor riesgo de fracturas óseas (29,30). Finalmente, los inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal favorecen una menor reabsorción de la glucosa a nivel intestinal mediante la inhibición del catabolismo de la sacarosa para formar glucosa y fructosa. Por este mecanismo, sus principales reacciones adversas son de índole gastrointestinal (flatulencia, diarrea, abdominalgia). La acarbosa es el fármaco más empleado de este grupo, aunque su utilización en España es actualmente residual en favor de los nuevos fármacos (30).

La figura 1 resume el manejo de los fármacos antidiabéticos no insulínicos en la DM2 propuesto por la American Diabetes Association (ADA) en el año 2025 (28).

Use of glucose-lowering medications in the management of type 2 diabetes

(For recommendations for specific conditions, including non-glucose-lowering medications, refer to pertinent sections)

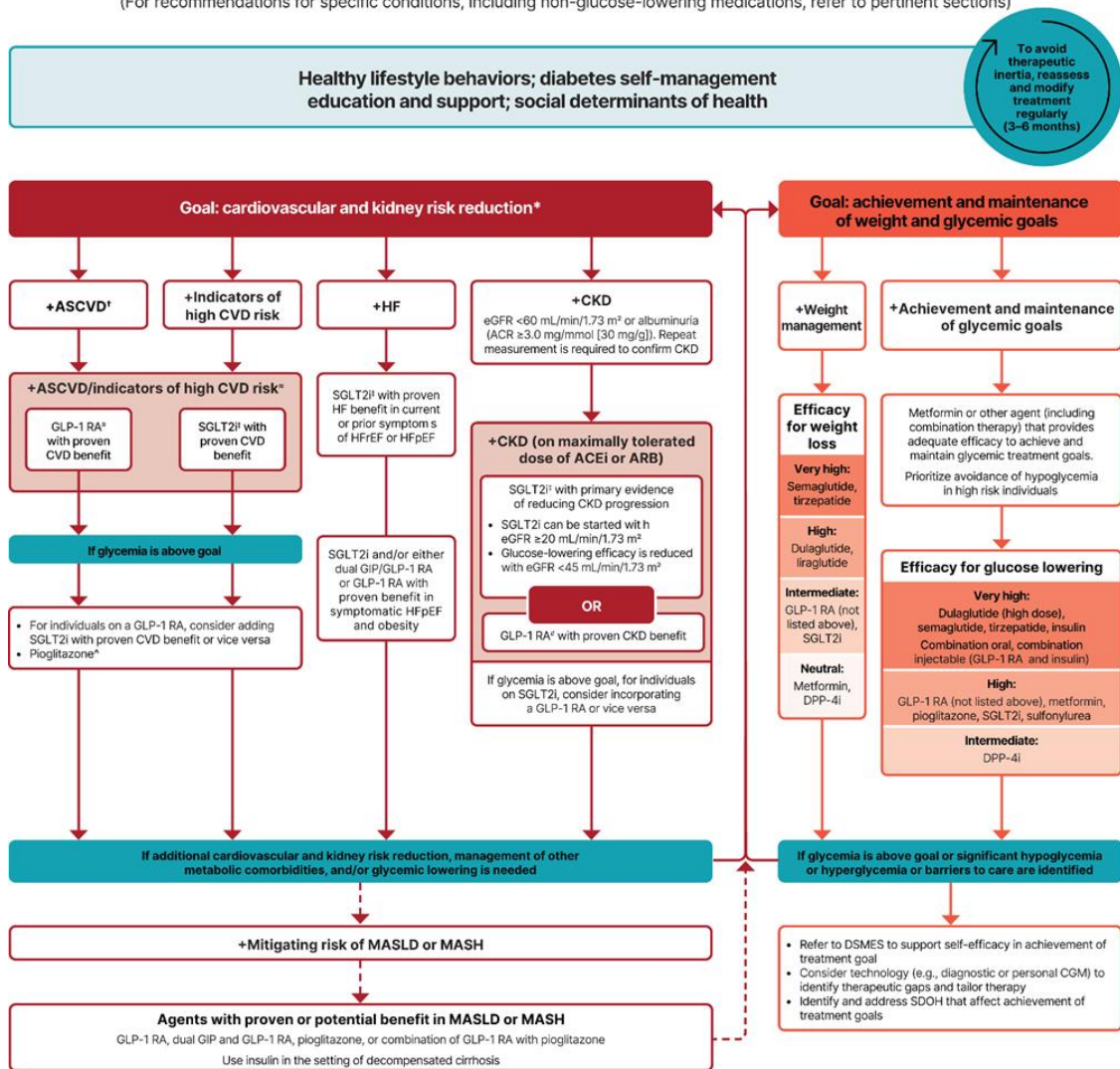


Figura 1. Algoritmo de manejo farmacológico de la DM2 propuesto por la American Diabetes Association en el año 2026. ACEi, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ACR, índice albúmina/creatinina; ARB, antagonista del receptor de angiotensina; ASCVD, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CGM, monitorización continua de glucosa; CV, cardiovascular; CVD, enfermedad cardiovascular; CVOT, ensayo de resultados cardiovasculares; DPP-4i, inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; DSMES, educación y apoyo para el autocontrol de la diabetes; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada; ERC, enfermedad renal crónica; GLP-1 RA, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón; HF, insuficiencia cardíaca; HFpEF, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; HFrEF, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; HHF, hospitalización por insuficiencia cardíaca; MACE, eventos cardiovasculares adversos mayores; MASH, esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica; MASLD, enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica; MI, infarto de miocardio; SDOH, determinantes sociales de la salud; SGLT2i, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TD2, diabetes tipo 2 (28).

La parte izquierda del algoritmo hace referencia al manejo de la DM2 centrado en las complicaciones a nivel renal y cardiovascular, recomendando el empleo de fármacos con beneficio demostrado a dichos niveles (iSGLT-2 y aGLP-1). Por otra parte, el lado derecho se centra en la consecución de los objetivos de control glucémico y ponderal. Se recomienda la monitorización del tratamiento cada 3-6 meses para evitar la inercia terapéutica, siempre sobre la base de un adecuado estilo de vida (28).

B) Insulinoterapia

La insulina es el fármaco de elección para el tratamiento de la DM1 dado que, en esta condición, existe un déficit absoluto de dicha hormona. Por su parte, en la DM2, la insulinoterapia es necesaria cuando existen síntomas clínicos de hiperglucemia, o si la HbA1c o la glucemia no se encuentran en objetivos a pesar del tratamiento con ADOs. Estos supuestos reflejan una DM2 con una sobrecarga hiperglucémica a la cual el páncreas no es capaz de responder, o en casos avanzados una reserva pancreática disminuida, de manera análoga a la DM1 (28).

La insulinoterapia intensiva se asocia a mejores resultados a largo plazo, pero también presenta un riesgo mayor de hipoglucemia (28,29). Además de esta, los principales efectos adversos del tratamiento con insulina son la ganancia de peso, la carga de la educación en esta terapia y de ajustar las dosis de insulina, así como los costes asociados (29).

Las diferentes insulinas pueden clasificarse en función de su inicio de acción, de su pico de actuación y de su duración en varias clases principales. A efectos prácticos y clínicos, pueden dividirse en dos tipos principalmente:

- Insulinas prandiales, donde se incluyen los análogos de acción rápida (insulinas aspart, lispro, glulisina y faster aspart) y la insulina regular humana. La principal característica de los análogos de insulina rápida es que el inicio y su pico de acción se alcanzan antes y su duración es menor que en el caso de la insulina humana. Por este motivo, se emplean antes de las comidas para cubrir el aumento de glucemia postprandial y como insulinas correctoras en caso de hiperglucemia (28).
- Insulinas basales, donde se incluyen los análogos de insulina de acción prolongada (insulinas glargina, detemir, glargina U-300 y degludec) y los análogos de acción intermedia (insulina NPH), que por su más larga duración de acción y su capacidad de alcanzar concentraciones constantes

en plasma, se emplean como sustitutos de la secreción basal fisiológica de insulina (28,29).

La insulina disminuye la glucosa plasmática de forma dosis-dependiente (29). Existen diferentes pautas de administración de esta molécula, siendo aquellas que incluyen análogos de insulina las que presentan un menor riesgo de hipoglucemia, una menor ganancia de peso y unos menores valores de HbA1c en comparación con la insulina humana (28). Dentro de estas pautas, las más empleadas en DM1 son la terapia de múltiples dosis con una insulina basal y análogos prandiales y los tratamientos con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) por su mayor flexibilidad y el menor riesgo de hipoglucemia, si bien son las que presentan unos costes más altos (28). Mientras tanto, las pautas en DM2 se suelen iniciar con insulinas basales añadidas a ADOs, tras lo cual con el tiempo se van añadiendo pautas basal-bolo si es preciso, a medida que evoluciona la enfermedad.

3.1.7. Monitorización de glucosa

La monitorización de la glucemia es un factor clave en la terapia con insulina. Las personas con diabetes deberían tener dispositivos que permitan la monitorización de la glucemia capilar para evaluar la respuesta individual a la misma y para realizar el ajuste de la medicación, así como adaptarse a diferentes escenarios clínicos (31).

En casos de terapia con insulina, esta monitorización de la glucemia capilar es clave, siendo importante controlar la glucemia capilar en ayunas, antes de las ingestas y posteriormente a ellas, al acostarse y en situaciones como el ejercicio o la realización de tareas como la conducción, así como en aquellos momentos en los que se sospeche hipoglucemia o hiperglucemia. Asimismo, se ha descrito su papel beneficioso en las estrategias de manejo intensivo de la glucemia en las complicaciones de la diabetes (31). Por otra parte, en las personas sin terapia insulínica, la monitorización de la glucemia capilar puede ser útil, junto con un programa de ajuste del tratamiento, ante las modificaciones de las comidas, de la actividad física o de la medicación (31).

Uno de los métodos más recientes para el control de la glucemia, aspecto clave para alcanzar los objetivos de glucosa adecuados y para valorar la respuesta al tratamiento, es la monitorización continua de la glucosa (MCG) (27,31). Dicha monitorización está

ampliamente extendida en los pacientes con DM1 y otros tipos de diabetes, pero, actualmente, cada vez es más la evidencia generada en torno a DM2 con diferentes tipos de tratamiento, por lo que hay cada vez más personas que emplean este método, especialmente aquellos en terapia con insulina (27).

Los sistemas de MCG permiten la medición de la glucosa a nivel del tejido intersticial subcutáneo a lo largo de las 24 horas del día. Estos sistemas están compuestos de un sensor, un transmisor y un receptor, proporcionándonos información continua sobre los niveles de glucosa a nivel intersticial y sus cambios mediante flechas de tendencia y alarmas, lo que ha permitido a muchas de las personas con DM prescindir de las glucemias capilares salvo en algunos casos concretos (31).

La mayor parte de los sistemas de MCG comercializados actualmente funcionan a tiempo real (rtMCG), es decir, miden la glucosa de manera continua, y el paciente puede ver sus valores de glucosa sin precisar escanear periódicamente el sensor. En 2014 se comercializa el sistema de monitorización flash de glucosa Free Style Libre® (Abbott Diabetes Care, Witney, UK), que realiza una medición continua de glucosa, pero sólo muestra los datos cuando se acerca el receptor al sensor, generando una lectura voluntaria e intermitente, que debe realizarse como mínimo cada 8 horas para evitar la pérdida de datos. Este sistema se denomina Monitorización Flash de Glucosa o Monitorización Continua de Glucosa de escaneo intermitente (isMCG), aunque actualmente en su versión Free Style Libre 2® este sistema ya permite la visualización de los datos directamente desde la plataforma para teléfono móvil sin necesidad de escanear el sensor.

Existen diferentes parámetros para evaluar el correcto empleo de la MCG. Los más relevantes, se presentan a continuación (31):

- El tiempo de uso, es decir, el tiempo en el que la persona lleva puesto el sensor. Se busca un tiempo de uso igual o mayor a 14 días al mes.
- El porcentaje de tiempo activo del dispositivo, que se pretende que sea, como mínimo, del 70% durante 14 días.

Asimismo, estos parámetros se utilizan para comprobar el control glucémico del paciente (27):

- La glucosa promedio, que se corresponde a la media de los valores de glucosa registrados por el sensor a lo largo de un periodo.

- El *Glucose Management Indicator* o índice de gestión de glucosa (GMI), un parámetro que se calcula como porcentaje a partir de los valores de glucosa promedio del sensor, de manera análoga, aunque no equivalente, a la HbA1c.
- El coeficiente de variación de la glucosa (CV), que como medida de variabilidad o dispersión de los valores de glucosa. Para un adecuado control glucémico este parámetro debe ser inferior al 36%.
- El tiempo en rango (TIR) es el porcentaje de tiempo en el que la glucosa se encuentra entre los 70 y 180 mg/dL. Este parámetro debe ser mayor del 70% (mayor del 50% en adultos mayores) para un adecuado control.
- El tiempo por encima de rango (TAR) entre 181 y 250 mg/dL, pretende ser menor del 25% (menor del 50% en adultos mayores).
- El TAR mayor de 250 mg/dL busca ser menor del 5% (menor del 10% en adultos mayores).
- El tiempo por debajo de rango (TBR) entre 54 y 69 mg/dL debería ser menor del 4% (menor del 1% en adultos ancianos, priorizando menores tasas de hipoglucemia en esta población).
- El TBR menor de 54 mg/dL deberá ser menor del 1% para un adecuado control glucémico.

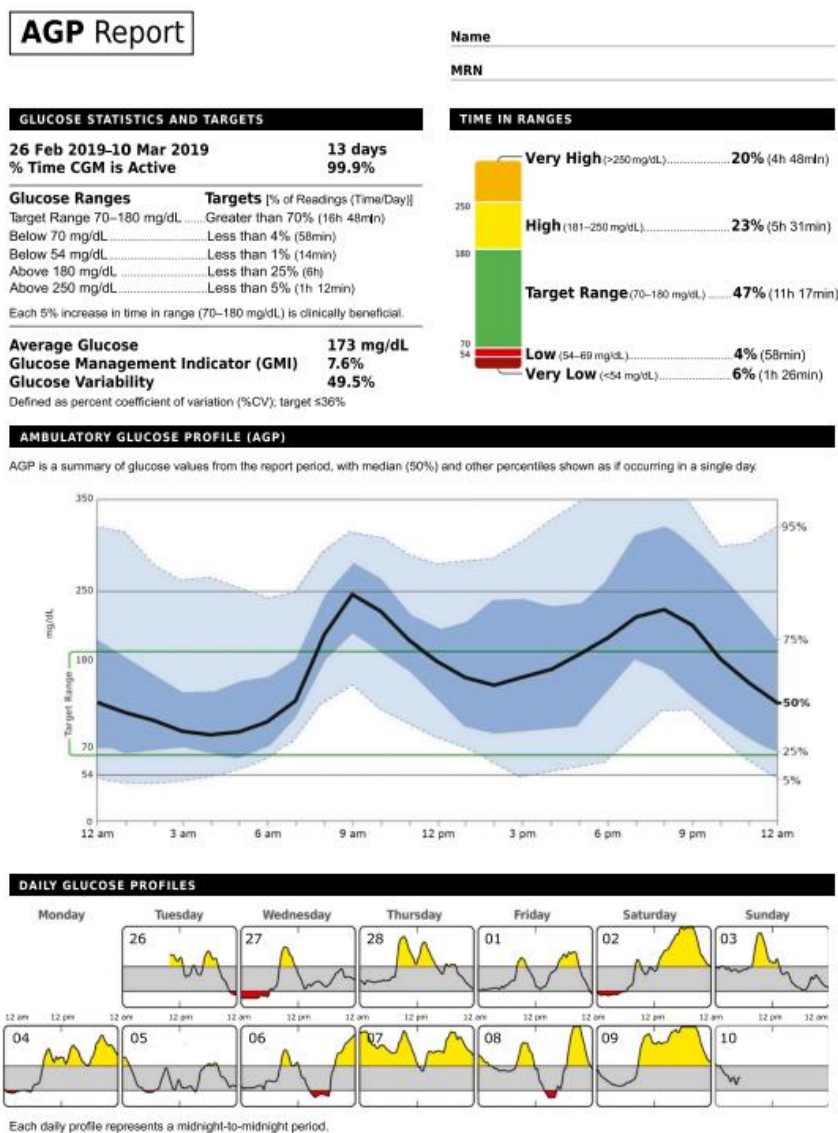


Figura 2. Ejemplo de descarga de monitorización continua de glucosa y puntos clave de la misma. Arriba, a la izquierda, se muestran los principales parámetros glucométricos y, arriba a la derecha, la representación gráfica de los tiempos en los diferentes rangos de glucemia. En la sección central, se muestra la gráfica de AGP (perfil ambulatorio de glucosa) en función de los datos registrados a lo largo de varios días y, en la sección inferior, los perfiles de glucosa diarios de los últimos días (32).

La MCG presenta, entre otras utilidades, el correcto manejo de la insulino terapia, la prevención de la hipoglucemia y la adecuación la alimentación y la actividad física, así como una mejoría de la HbA1c (31). Tras interpretar correctamente los datos, nos permite establecer pautas de actuación que mejoren el control glucémico y la calidad de vida de las personas con DM. Inicialmente, se priorizará una reducción de los tiempos en hipoglucemia y el CV, para posteriormente enfocarnos en un abordaje de la hiperglucemia, para conseguir un adecuado control metabólico (32).

Por último, la HbA1c es la principal prueba para evaluar el estado glucémico y su determinación cada 3 meses determina si se ha alcanzado el objetivo glucémico,

íntimamente ligada a las complicaciones de la diabetes. Se recomienda su determinación dos veces al año en caso de que el paciente presente unos niveles de glucosa plasmática adecuados y tres veces como mínimo en casos de unos niveles de glucosa menos estables o que no logran alcanzar los objetivos o de aquellos con tratamientos intensivos. La HbA1c es una medida indirecta de los niveles de glucosa plasmáticos que no aporta información acerca de la variabilidad glucémica o de la cifra real de glucosa, por lo que debe evaluarse en conjunto con la monitorización de glucemia capilar o con la MCG (27).

3.2. DESNUTRICIÓN

3.2.1. Concepto y epidemiología de la desnutrición. Desnutrición relacionada con la enfermedad

En 2017, se publicaron las guías de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) acerca de la terminología de la Nutrición Clínica. En dichas guías, se definía la malnutrición, entendida como desnutrición, como el estado resultante de la falta de ingesta o absorción de nutrientes que conlleva a una alteración de la composición corporal y de la masa celular corporal, ocasionando una disminución de la función física y mental y un deterioro del resultado clínico de la enfermedad (33).

La desnutrición puede dividirse en tres categorías principales en función de su etiología (33,34).

A) Desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) con inflamación:

Es aquella desnutrición en la que una enfermedad con una respuesta inflamatoria origina un estado catabólico con deterioro de los tejidos y anorexia. Otros factores como la edad o la inactividad pueden contribuir a esta clase de DRE. La inflamación mencionada puede ser aguda o crónica.

La DRE con inflamación aguda aparece en pacientes con infecciones, quemados, tras intervenciones quirúrgicas mayores o en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En estos pacientes, el estado proinflamatorio, la resistencia a la insulina, la liberación de corticoides y de catecolaminas, el encamamiento o la disminución del aporte nutricional conllevan un consumo rápido de la energía y de los depósitos de nutrientes (33,34).

La DRE con inflamación crónica se debe a la acción de un catabolismo por una inflamación de manera continuada y por lo general de menor grado que en el caso anterior. Es propia de enfermedades como la patología oncológica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras (33,34).

B) DRE sin inflamación:

Es aquella desnutrición en la que la enfermedad causante de la misma no implica un mecanismo inflamatorio principal. En este grupo, se incluyen las enfermedades neurológicas que ocasionan disfagia, condiciones psiquiátricas como la anorexia nerviosa o patologías que cursan con malabsorción (33,34).

C) Desnutrición sin enfermedad asociada:

Esta clase de desnutrición se debe al hambre, a factores socioeconómicos o psicológicos y es la más común en los países en vías de desarrollo (33).

Sin embargo, en nuestro medio, la DRE (con o sin inflamación) es la más frecuente (33). El estudio PREDyCES cifró en un 23% la prevalencia de la DRE en pacientes en el momento del ingreso y en un 23.4% la prevalencia de DRE al alta (35). La importancia de este hecho radica en que, la presencia de DRE se asocia a hechos como un mayor número de complicaciones, ingresos más prolongados, más pruebas complementarias, necesidad de nutrición artificial, reingresos y un empeoramiento de la calidad de vida (36).

3.2.2. Cribado de la desnutrición relacionada con la enfermedad.

La DRE es considerada una condición que cumple los requisitos propios de las enfermedades susceptibles de cribado: presenta una prevalencia significativa, puede ser detectada mediante herramientas sencillas y se puede tratar de forma precoz para mejorar el pronóstico (36). Así, existen diferentes cuestionarios que permiten realizar un primer screening de la DRE. El empleo de cada uno estará condicionado a la situación clínica del paciente:

- Malnutrition Universal Screening Tool (MUST): es un cuestionario que incluye el índice de masa corporal (IMC), la pérdida de peso en los últimos meses y el efecto de la enfermedad aguda sobre la ingesta en los días previos. Una puntuación de 0 se considera riesgo bajo de DRE; 1 punto se considera riesgo intermedio; 2 puntos o más se considera riesgo alto. A pesar de estar destinado a su utilización en la comunidad, cabe reseñar que también se ha empleado en pacientes hospitalizados o institucionalizados (36,37).
- Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF): incluye preguntas para valorar la pérdida de peso involuntaria, el IMC, la presencia de una enfermedad aguda o de alteraciones neuropsicológicas, el deterioro de la ingesta y la movilidad del paciente. Se emplea en pacientes a nivel ambulatorio, hospitalario y en pacientes institucionalizados. Una puntuación entre 12 y 14 indica un estado nutricional normal; entre 8 y 11, riesgo de desnutrición; entre 0 y 7, desnutrición (36,37).
- Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002): este cuestionario también incluye preguntas acerca de la pérdida de peso, el IMC y la severidad de la enfermedad, incorporando, asimismo, cuestiones relacionadas con el deterioro de las condiciones generales o con una edad superior a 70 años. Una puntuación menor a 3 denota que no hay riesgo de desnutrición; una puntuación igual o mayor a 3 indica un riesgo alto de desnutrición. Está validado para los pacientes hospitalizados (37,38).
- Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ): esta herramienta incluye cuestiones acerca de la pérdida de peso, la reducción del apetito y si el paciente ha requerido suplementación nutricional. Una puntuación de 2 indica desnutrición moderada y 3 o más puntos indica una desnutrición severa (38).
- Malnutrition Screening Tool (MST): está recomendado para pacientes ambulatorios, institucionalizados u hospitalizados. Sus preguntas se basan en la obtención de información acerca del apetito, de la ingesta y de la pérdida de peso. Una puntuación igual o superior a 2 implica la necesidad de una valoración o una intervención nutricional (37,38).

3.2.3. Parámetros de valoración nutricional

Tras un cribado de desnutrición positivo, procederemos a realizar una valoración nutricional completa. Para valorar el estado nutricional del paciente, existen una serie de métodos que constituyen esta valoración nutricional (36) y que se dividen en clásicos y en emergentes (39).

A) Parámetros clásicos:

- Pérdida de peso: de acuerdo a los criterios de la Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM, ver más adelante), una pérdida de peso mayor al 5% en 6 meses o mayor al 10% en cualquier período de tiempo es un criterio fenotípico para el diagnóstico de DRE. Es un método sencillo, barato y altamente reproducible para valorar el estado nutricional, por lo que se incluye en la mayor parte de herramientas de cribado y también de diagnóstico de DRE (39).
- Parámetros antropométricos (39):
 - o El IMC se calcula dividiendo el peso del paciente (kg) entre el cuadrado de su altura (m). Un IMC menor a 20 kg/m² en personas con menos de 70 años o menor a 22 kg/m² en personas mayores de 70 años se considera punto de corte para definir la DRE.
 - o Los pliegues cutáneos y las circunferencias musculares aportan información acerca de la cantidad de tejido adiposo y de tejido muscular de forma indirecta.
- Parámetros bioquímicos: fundamentalmente, se trata de la albúmina (principal proteína visceral), la cifra de leucocitos y los niveles de colesterol (se correlacionan con la menor ingesta calórica). Pueden dar información de forma indirecta del estado energético y de las proteínas totales, pero están condicionados a la interferencia de la inflamación u otros factores biológicos, por lo que no se incluyen dentro de los criterios GLIM (39).
- Ingesta: se considera criterio etiológico de DRE la ingesta insuficiente en los criterios GLIM (ver más adelante). Se mide registrando la cantidad de alimentos ingeridos en un período de tiempo concreto y es útil su comparativa con los

requerimientos nutricionales de un determinado individuo para valorar su adecuación. Nos da gran información acerca de la distribución de macro y micronutrientes en la dieta, pero su registro y posterior análisis implica un coste elevado a nivel de tiempo y recursos, por lo que muchas veces se relega en favor de otros parámetros (39).

B) Parámetros emergentes:

- Análisis de bioimpedanciometría eléctrica (BIA): se basa en la capacidad del cuerpo de conducir la electricidad de forma más o menos sencilla en función de la composición de los diferentes tejidos. Mediante la medida de la dificultad de la conducción de la corriente por la mayor o menor presencia de fluidos (resistencia, R_z) y la medida de la capacitancia de las membranas celulares (reactancia, X_c), se puede obtener el valor del ángulo de fase (PhA). Dicho parámetro se relaciona con la integridad celular y sus valores normales en personas sanas oscila entre 6° y 7° ; valores bajos del mismo (menores a 5°) se asocian a un peor pronóstico (39,40).

Asimismo, el análisis mediante BIA proporciona información acerca del estado de hidratación corporal (agua corporal total o total body water, TBW; agua intracelular o intracellular water, ICW; agua extracelular o extracellular water, ECW), de los diferentes compartimentos corporales (masa grasa o fat mass, FM; masa libre de grasa o free fat mass, FFM) y datos relativos al músculo (índice de masa muscular apendicular o Appendicular Skeletal Muscle Index, ASMI; índice de masa libre de grasa o Fat Free Mass Index, FFMI; masa magra apendicular o Appendicular Lean Mass, ALM) (39).

- Ecografía nutricional: mediante el empleo de ultrasonidos, es posible la determinación de parámetros propios de la arquitectura muscular. El músculo más empleado para ello es el recto anterior del cuádriceps por su correlación con la fuerza y los resultados de los test funcionales, obteniéndose datos como la longitud y el área muscular o los diámetros de grosor transversal (eje X) y anteroposterior (eje Y) del mismo (39,41).

Por otra parte, la ecografía del tejido adiposo permite la evaluación del compartimento de masa grasa. Para ello, se realiza la medición del tejido adiposo subcutáneo superficial (relacionado con la reserva de energía) y profundo (relacionado con la regulación neuroendocrina) y del tejido adiposo visceral preperitoneal (asociado a riesgo cardiovascular, así como a patologías metabólicas como la DM, la aterosclerosis o la esteatosis hepática) (39).

- Dinamometría: es un método funcional mediante el cual se evalúa la fuerza muscular a través de la medición de la fuerza de agarre de la mano. Existen tablas con los valores de referencia para la edad y el sexo. El estudio de Sánchez et al. aportó valores de referencia para su dinamómetro utilizado en una población española con DRE y concluyó que existe relación entre la dinamometría y la masa magra (39,42).
- Pruebas funcionales: el análisis de la funcionalidad es un aspecto importante en la valoración de los pacientes con DRE. Destacan las siguientes pruebas:
 - o Test Timed-Up and Go: el paciente debe levantarse de una silla, caminar 3 metros, girarse y volver a caminar 3 metros para sentarse. El punto de corte de normalidad para este proceso se ha establecido en 20 segundos (39,43).
 - o Test de la silla (Chair stand test): el paciente debe levantarse 5 veces de una silla sin ayudarse de los brazos. 15 segundos es el punto de corte establecido para la realización de este test (43).
 - o Existen otros test como el de velocidad del paso (Gait Speed, siendo patológico si es igual o menor a de 0,8 m/s), la prueba de caminar 400 m (400-Meter Walk Test, resultando patológico si es igual o mayor a 6 minutos), y la batería corta de rendimiento físico (Short Physical Performance Battery, considerado patológico si es igual o menor a 8 puntos) que se emplean para valorar el grado de severidad de sarcopenia (ver más adelante) (43,44).

- Ratio proteína C reactiva (PCR)/prealbúmina: la prealbúmina es más sensible que la albúmina a cambios de las proteínas corporales y no se ve afectada por el estado de hidratación, pero sí por procesos inflamatorios. Se ha estudiado su asociación con la PCR en pacientes críticos, con un punto de corte de más de 0,24 para el ratio PCR/albumina como predictor de mayor tiempo de ingreso y de mortalidad (39).

Cabe mencionar que existen otras técnicas, como la tomografía computerizada (TC), la resonancia magnética (RM) o el análisis de absorciometría de rayos X de energía dual (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA), que han sido estudiadas como métodos de valoración nutricional, pero presentan limitaciones como su alto coste, su disponibilidad limitada o el uso por algunas de ellas de radiaciones ionizantes, dificultándose, así, su empleo en la práctica clínica (39). Asimismo, existen trabajos recientes acerca del empleo de diferentes herramientas de inteligencia artificial (IA) para facilitar el procesamiento de las imágenes obtenidas mediante TC, RM o ecografía de cara a la segmentación de dichas imágenes, a la evaluación de la composición corporal y a la obtención de parámetros de calidad y de cantidad muscular (45–48).

3.2.4. Diagnóstico de la desnutrición relacionada con la enfermedad. Criterios GLIM.

Una vez realizado el screening de la DRE, y conociendo las herramientas que tenemos a nuestra disposición para su evaluación, es preciso un segundo paso por el cual establecer el diagnóstico y el grado de severidad de la misma. Para ello, la iniciativa mundial GLIM estableció, en 2019, una serie de criterios diagnósticos de la DRE (49). Dichos criterios pueden dividirse en fenotípicos y en etiológicos, debiéndose cumplir al menos uno de cada categoría para realizar el diagnóstico de desnutrición.

A) Criterios Fenotípicos

- Pérdida de peso: este criterio precisa para cumplirse de una pérdida mayor al 5% del peso corporal en los últimos 6 meses o de una pérdida mayor al 10% en cualquier periodo de tiempo (49).
- IMC bajo: en menores de 70 años, un IMC menor a 20 kg/m² (18 kg/m² en asiáticos) se considera disminuido y permite cumplir este criterio. En aquellos

con 70 años o más, el punto de corte está en 22 kg/m² (20 kg/m² en asiáticos) (49).

- Masa muscular disminuida: aunque no hay consenso en definir la reducción de la masa muscular, se recomiendan mediciones por DXA, BIA, TC, RM o ecografía muscular. Sin embargo, como estos métodos no siempre están disponibles, la antropometría es una alternativa (49). Diferentes sociedades han establecido distintos puntos de corte en función del ASMI (49). Así, el European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) establece una disminución de la masa muscular si el ASMI medido por BIA o DXA es menor a 7,0 kg/m² en varones y menor a 5,5 kg/m² en mujeres (44).

B) Criterios etiológicos:

- Reducción de la ingesta o de la asimilación alimentaria: este criterio incluye aquellas situaciones en las que hay una disminución de la ingesta, tales como la disfagia, la anorexia, una inadecuada higiene oral o un soporte nutricional inadecuado. Además, también entrarían en este criterio las patologías que cursan con malabsorción como el síndrome de intestino corto o la insuficiencia pancreática, así como con otras enfermedades como la estenosis esofágica o la gastroparesia (49). Asimismo, se consideraría una ingesta disminuida cuando es igual o menor del 50% de los requerimientos energéticos durante más de 1 semana o cualquier reducción de los requerimientos energéticos durante más de 2 semanas.
- Inflamación: como se ha mencionado previamente, la presencia de una enfermedad aguda se asocia con una inflamación severa (infecciones importantes, quemados, traumatismos, etc.), mientras que la patología crónica se asocia con una inflamación leve a moderada en muchas ocasiones no transitoria (insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC, enfermedad renal crónica, etc.). De este modo, la presencia de alguna o varias de estas patologías implica el cumplimiento de este criterio (49).

En cuanto a la severidad de la desnutrición, esta se determina en base a los criterios fenotípicos:

- Desnutrición moderada (estadio 1): se establece cumpliendo, al menos, uno de los siguientes (49):
 - o Pérdida de peso entre el 5 y el 10% en los últimos 6 meses o entre el 10 y el 20% más allá de los 6 meses previos.
 - o IMC menor a 20 kg/m² en menores de 70 años o menor a 22 kg/m² en personas con edad igual o mayor a 70 años.
 - o Pérdida leve o moderada de masa muscular según los métodos validados.
- Desnutrición severa (estadio 2): se establece cumpliendo, al menos, uno de los siguientes (49):
 - o Pérdida de peso mayor del 10% en los últimos 6 meses o mayor del 20% más allá de los 6 meses previos.
 - o IMC menor a 18 kg/m² en menores de 70 años o menor a 20 kg/m² en personas con edad igual o mayor a 70 años.
 - o Pérdida severa de masa muscular según los métodos validados.

3.2.5. Implicaciones de la diabetes mellitus como causa de la desnutrición relacionada con la enfermedad.

Según algunos estudios, alrededor de un tercio de los pacientes con DRE también presentan DM (35). A su vez, los pacientes con DM muestran una mayor predisposición al riesgo nutricional y la desnutrición (50). Se ha observado una prevalencia del 39,1% para el riesgo nutricional y del 21,2% para la desnutrición en pacientes ancianos hospitalizados con DM2 utilizando la herramienta MNA (51). De manera similar, utilizando los criterios GLIM, la prevalencia de desnutrición moderada y grave en esta población se reportó en 35,8% y 16,3% respectivamente (52).

El vínculo fisiopatológico entre la DM y la DRE radica en la inflamación de bajo grado presente en los pacientes con DM. Esta inflamación, en la que el estrés oxidativo relacionado con el envejecimiento también juega un papel importante, contribuye a la aparición y perpetuación de la DRE (53), así como a la pérdida de masa muscular (44,49,54).

Las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 1 β (IL-1 β) o la interleucina 6 (IL-6) participan en mecanismos como el catabolismo muscular, la inhibición del vaciamiento gástrico y la alteración de las hormonas reguladoras del apetito, lo que finalmente conduce a la anorexia (55). Por otra parte, la DRE puede empeorar la resistencia a la insulina, alterar el equilibrio de las adipocinas e interferir con la acción de las citocinas protectoras (56).

Otro factor a destacar es el empleo de dietas con restricción calórica de cara a mejorar el control glucémico en los pacientes con DM. Aunque puede conllevar la pérdida de peso y la mejoría del control de la DM, también pueden implicar una menor ingesta proteica, con consecuencias a nivel de la síntesis proteica (57).

Asimismo, el sedentarismo en pacientes con DM se relaciona con una pérdida de masa y de función del músculo, implicando fragilidad. Este hecho, que también se relaciona con la sarcopenia, se tratará más adelante (54).

Por último, tras exponer el componente nutricional y el componente de actividad física, no se debe dejar de mencionar el papel que puede tener en el desarrollo de DRE (y de deterioro muscular) el tratamiento farmacológico de la DM. Así, existen grupos farmacológicos antidiabéticos que se han relacionado con el deterioro muscular, como son las sulfonilureas, otros como los iSGLT-2, asociados a pérdida de peso y con incierto efecto en la masa muscular, y grupos como los aGLP-1, que favorecen la hiporexia, además de presentar efectos secundarios a nivel digestivo (náuseas, vómitos, diarrea), pudiendo conllevar a la malnutrición en consecuencia (57–59).

Como consecuencia, los pacientes con DM, en especial aquellos con complicaciones o mayor duración de la misma, presentan menores ingestas y mayor riesgo de DRE y sarcopenia, como veremos en el segundo Artículo del presente trabajo para optar al grado de Doctor que trataremos más adelante y como se describe en la Figura 3.

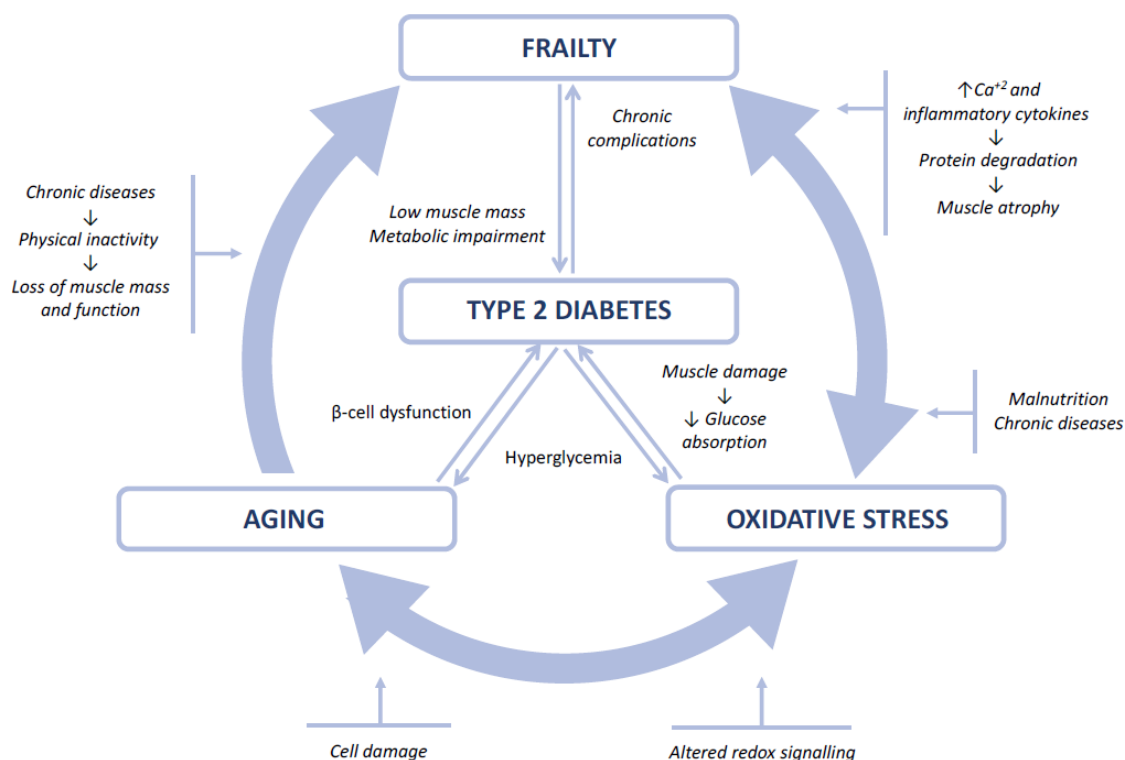


Figura 3. Mecanismos que intervienen en la relación entre envejecimiento, fragilidad, sarcopenia y DM-2, con la presencia de la DRE entre los mismos (54).

3.3. SARCOPENIA

3.3.1. Concepto, epidemiología e implicaciones pronósticas de la sarcopenia

La sarcopenia se define como la disminución progresiva y generalizada de la masa muscular, la fuerza muscular y, en casos graves, la funcionalidad física (60–64). Se trata de una afección con una prevalencia que oscila entre el 10 % y el 40 % (65) y que asciende hasta el 50 % en personas mayores de 80 años (66).

La sarcopenia, al conllevar la pérdida de masa y función muscular, presenta una serie de implicaciones a nivel pronóstico como son la reducción de la movilidad y una mayor debilidad con un incremento del riesgo de caídas, la pérdida de independencia y discapacidad. Esta condición también puede ocasionar fragilidad y relacionarse con un aumento de la morbilidad a nivel cardíaco, respiratorio e, incluso, cognitivo. De este modo, se ha objetivado que es una entidad que se asocia con una disminución de la calidad de vida, con mayores costes sanitarios y con un mayor número de episodios de hospitalización y, finalmente, con un incremento de la mortalidad (44,61,62).

3.3.2. Clasificación y fisiopatología de la sarcopenia. Obesidad sarcopénica.

En ocasiones, la sarcopenia se atribuye al envejecimiento; en otros casos, dicha entidad es ocasionada por otras etiologías. De este modo, es posible distinguir una sarcopenia primaria y una sarcopenia secundaria (44).

A) Sarcopenia primaria.

Cuando no existen otras causas que originen la sarcopenia más allá del propio envejecimiento, esta se considera primaria o asociada a la edad (44).

Presenta, como características, un curso crónico ocasionalmente irreversible y un grado leve de daño muscular. Afecta, principalmente, a músculos de contracción rápida. Además, la función de las neuronas motoras suele estar afectada (67).

La sarcopenia primaria se desarrolla debido a una serie de mecanismos favorecidos por el envejecimiento que desencadenan una situación en la que la degradación muscular excede a la síntesis muscular (67).

B) Sarcopenia secundaria

Cuando existe un factor, diferente o en adición a la edad, que se relaciona con la aparición de la sarcopenia, se puede hablar de sarcopenia secundaria o relacionada con la enfermedad (44,67).

De esta forma, este tipo de sarcopenia está asociado a la presencia de neoplasias, enfermedades inflamatorias, desnutrición, anorexia, obesidad mórbida o inactividad (68).

En la fisiopatología de la sarcopenia, influyen diferentes aspectos (67,68):

- La pérdida del número de fibras musculares, la atrofia de las fibras o la disminución de su área, con un deterioro de la capacidad regenerativa por menor función de las células satélite que favorecen la regeneración muscular.
- La disminución de la síntesis proteica por una menor función de sistemas como el que involucra al factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), a la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) y a la diana de rapamicina en células de mamífero (mammalian target of rapamycin, mTOR) (IGF-1/PI3K/mTOR). Asimismo, en personas de edad avanzada, está

disminuida la activación de mTOR en respuesta a aminoácidos y, por ende, el anabolismo proteico. Asimismo, existe una mayor degradación muscular por el aumento de factores relacionados con la atrofia muscular como la atroquina 1.

- La presencia de una inflamación crónica de bajo grado. De este modo, la elevación de TNF- α , IL-1 β o IL-6 se ha asociado a una disfunción mitocondrial, un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (reactive oxygen species, ROS) y, secundariamente, a un incremento de la proteólisis mediante la vía del sistema ubiquitina-proteosoma. Otros hechos destacados son la infiltración muscular por parte de los macrófagos y la apoptosis promovida por el TNF- α . Todo ello, por tanto, favorece la atrofia muscular.
- La disregulación de mioquinas (moléculas secretadas por el músculo con acción endocrina y paracrina y que actúan como mensajeros en la regeneración muscular por las células satélite) con una mayor expresión de la miostatina, que suprime la expresión de los genes implicados en la diferenciación del músculo y la activación y proliferación de las células satélite.
- La inactividad física, junto con la edad, favorecen el aumento de los niveles de miostatina con una subsecuente disminución de la masa muscular. Asimismo, disminuyen los niveles de irisina, una mioquina que ejerce una acción protectora sobre el músculo.
- La activación del sistema renina-angiotensina, mediante la reducción de hormonas anabólicas por la acción de la angiotensina II, la inducción de citoquinas proinflamatorias y la degradación muscular mediada por un aumento de la miostatina. Asimismo, este sistema también promueve el estrés oxidativo.
- La menor concentración plasmática, debida a los cambios en los órganos reproductivos por la edad, de hormonas que asocian de forma directa a la masa y a la fuerza musculares como la testosterona. Asimismo, la disminución de los estrógenos en mujeres postmenopáusicas ocasiona una predisposición a padecer entidades como la osteoporosis o la sarcopenia.

Una mención especial merece la condición denominada obesidad sarcopénica (OS). La obesidad y la sarcopenia son entidades que comparten numerosos factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos, tales como la edad, el estilo de vida, las alteraciones endocrinas y los factores proinflamatorios (60,62,69).

Por otra parte, el metabolismo del tejido adiposo y las comorbilidades de la obesidad pueden desencadenar un estado catabólico y una pérdida de la función muscular que facilita la acumulación de grasa (70). De este modo, ambas obesidad y sarcopenia aparecen juntas como un nuevo fenotipo dentro de la obesidad que es la OS (71).

La figura 4 es una representación de la relación entre el músculo y el tejido adiposo que da lugar a la OS.

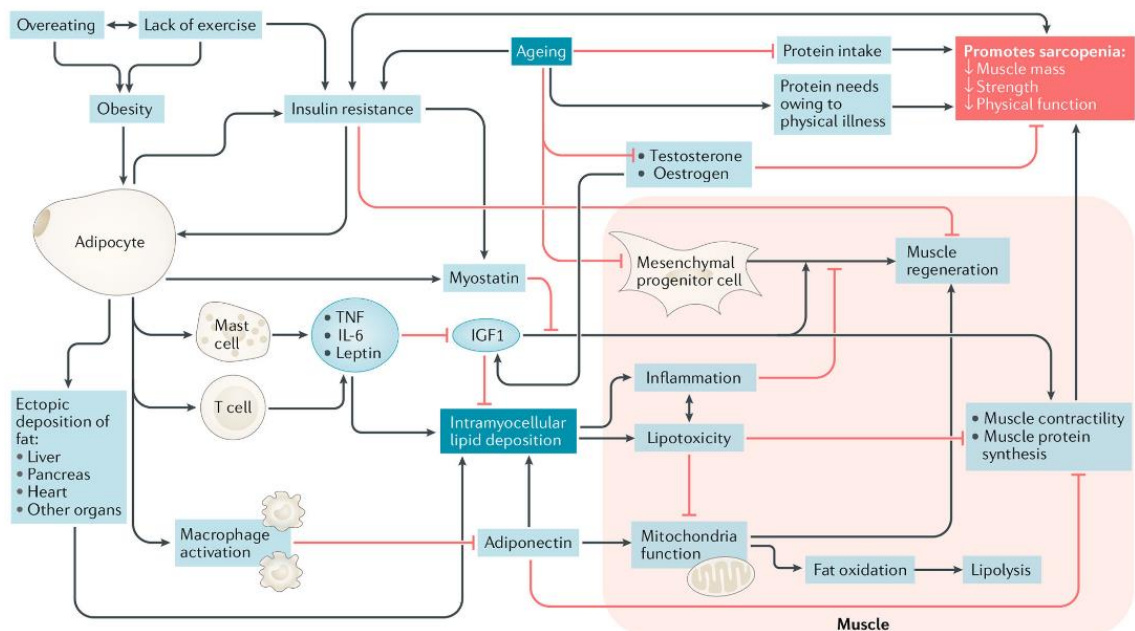


Figura 4. Mecanismos que llevan al desarrollo de OS. Las líneas negras indican estimulación y las rojas, inhibición. IGF1: factor de crecimiento similar a la insulina 1; TNF: factor de necrosis tumoral (61).

Así, podemos definir la OS como una condición clínica y funcional caracterizada por la combinación de un exceso de masa grasa y de la sarcopenia (70). De esta manera, la OS se define con base en las definiciones de obesidad y sarcopenia basadas en la composición corporal (63,70,72).

Es difícil determinar la prevalencia de la OS debido a que la sarcopenia no es siempre bien evaluada en los individuos con obesidad, pero es ampliamente conocido que su frecuencia es mayor en personas mayores de 65 años debido por ser una población que presenta las características fisiopatológicas mencionadas, basadas en una redistribución

de la composición corporal propia de la OS, con un aumento de la masa grasa y una pérdida de masa muscular (60,73).

El cribado de OS se realiza mediante la objetivación de un IMC o perímetro de cintura elevados junto con la presencia de síntomas de sarcopenia. Es importante su sospecha clínica ya que muchas veces puede pasar desapercibida en individuos con peso elevado, donde se presupone una masa muscular acorde al mismo. Posteriormente, el diagnóstico de OS se alcanza mediante la determinación de una composición corporal alterada (aumento de la masa grasa y disminución de la masa muscular) con métodos como la DXA o la BIA, entre otros. Por otra parte, es preciso el empleo de la dinamometría o de test funcionales para determinar el componente de fuerza del diagnóstico de sarcopenia. Por último, la gravedad de la OS puede graduarse en función de la presencia o ausencia de complicaciones metabólicas, cardiovasculares o respiratorias (70).

3.3.3. Sarcopenia y desnutrición relacionada con la enfermedad

La interacción entre la DRE y la sarcopenia, se debe en parte a factores como la anorexia, la baja ingesta especialmente proteica, la inactividad o el propio envejecimiento (74–76).

La anorexia propia del envejecimiento aparece en pacientes con sarcopenia con o sin fragilidad, con una pérdida de peso derivada de ella. Además, la pérdida de peso es uno de los parámetros empleados entre los criterios fenotípicos de Fried, los más utilizados en el diagnóstico de fragilidad (74).

En ancianos, la desnutrición se asocia de forma frecuente a una menor ingesta proteica, implicando una disminución de la síntesis de proteínas musculares, contribuyendo a la aparición o a la no reversión de la sarcopenia (74,75). Se ha observado, asimismo, que un estado nutricional adecuado favorece el mantenimiento de la función muscular (76).

Por otro lado, los principales factores de riesgo de desnutrición en personas con sarcopenia son, además de la edad avanzada ya mencionada, la reducción de las actividades básicas de la vida diaria, la prevalencia alta de disfagia y el mayor riesgo de caídas (75).

Se puede afirmar que la desnutrición, en particular la reducción de la ingesta de proteínas, contribuye significativamente a la presencia de sarcopenia (74,75) y es necesario resaltar que se han observado tasas de sarcopenia más altas en pacientes con DM2 que presentan desnutrición (75,76), aspecto que se tratará detalladamente en el primer Artículo del presente trabajo para optar al grado de Doctor.

3.3.4. Test de cribado de la sarcopenia.

El EWGSOP2 ha propuesto un algoritmo con cuatro diferentes pasos de cara al manejo diagnóstico de la sarcopenia: búsqueda de casos, valoración, confirmación, determinación de la severidad (Find-cases – Assess – Confirm – Severity, F-A-C-S). Esta secuencia se representa en la Figura 5 (44).

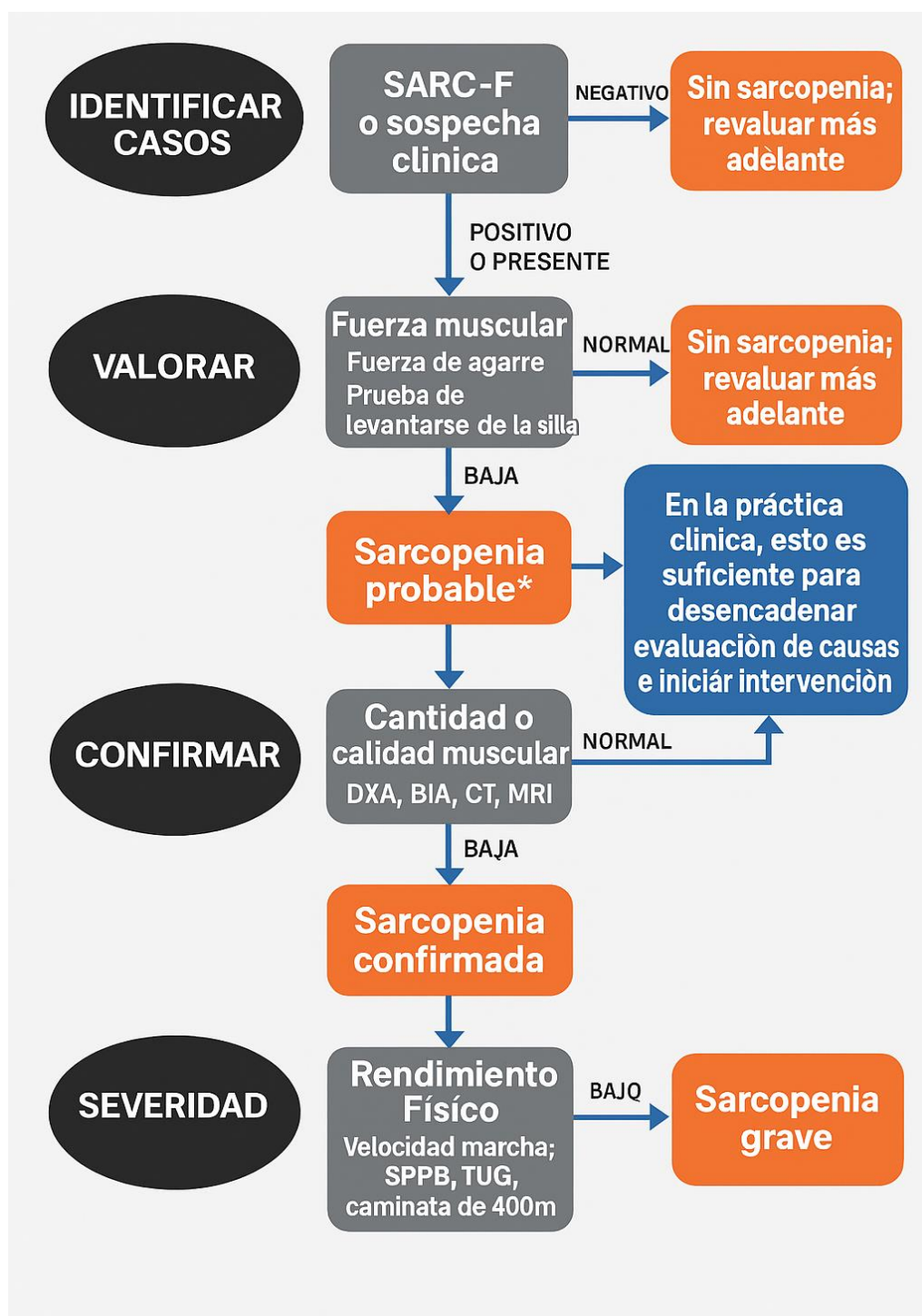


Figura 5. Algoritmo propuesto por el EWGSOP2 para las diferentes etapas de screening y diagnóstico de la sarcopenia; BIA: análisis por bioimpedanciometría; CT: tomografía computerizada; DXA: absorciometría de rayos X de energía dual; SPPB: Short Physical Performance Battery; TUG: test Timed-Up and Go. Adaptado de Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. (44)

El primer paso, la búsqueda de casos, se trata del cribado de la sarcopenia. Este proceso se realiza mediante la sospecha clínica o mediante el cuestionario SARC-F, acrónimo de sus diferentes ítems: Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls (en español, Fuerza, Ayuda para caminar, Levantarse de una silla,

Subir escaleras, Caídas). Cada ítem se puntúa de 0 a 2 puntos implicando peor rendimiento las puntuaciones mayores. Una puntuación total igual o superior a 4 puntos predice la presencia de sarcopenia (77).

Asimismo, la sospecha clínica funciona como método de screening (44). El diagnóstico de enfermedades crónicas (fallo hepático, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal, enfermedad respiratoria, depresión, trasplante de órganos, patología oncológica, artritis, insuficiencia cardíaca, etc.), eventos agudos o recientes (ingreso reciente, cirugía mayor, traumatismos, inmovilización, disminución de la ingesta, pérdida de peso reciente), afectación por la DM o la historia natural (caídas, fatiga, debilidad, etc.) serían factores para sospechar la presencia de sarcopenia (43).

3.3.5. Criterios diagnósticos de la sarcopenia.

Un cribado negativo de sarcopenia implica la no presencia de sarcopenia, sugiriéndose la repetición del screening posteriormente. Por su parte, un cribado positivo conlleva la necesidad de realizar una valoración para diagnosticar esta condición (44). Para el diagnóstico de sarcopenia, es preciso confirmar la presencia de los dos componentes de la misma: baja masa muscular y reducción de la fuerza muscular.

A) Baja masa muscular.

La reducción de la masa muscular se puede objetivar mediante diferentes métodos:

- Circunferencia de pantorrilla: se ha establecido que valores menores de 33 cm en varones y menores de 32 cm en mujeres son puntos de corte, si bien es necesario ajustar dichas medidas en función del IMC. Así, un IMC menor a 18,5 kg/m² implica añadir 4 cm a la medida obtenida; un IMC entre 25 y 29 kg/m² implica restar 3 cm a la medida obtenida; un IMC entre 30 y 39 kg/m² implica restar 7 cm a la medida obtenida; un IMC igual o mayor a 40 kg/m² implica restar 12 cm a la medida obtenida (43).
- TC y RM: mediante estas técnicas, se puede medir el índice de masa muscular (skeletal muscle index, SMI) dividiendo el área muscular entre el cuadrado de la altura (cm²/m²). Se toma como referencia un corte de TC a nivel de la tercera vértebra lumbar. Un SMI menor a 50 cm²/m² en varones y a 39 cm²/m² en mujeres implica baja masa muscular (68).

- DXA y BIA: ambas son moderadamente precisas para medir la masa muscular, adaptándola a la altura, al IMC o al peso, esto es, permiten calcular el ASMI ($ASM \text{ kg/altura}^2$). Se considera anormal un valor menor a $7,0 \text{ kg/m}^2$ en varones, menor a $5,5 \text{ kg/m}^2$ en mujeres (68).

B) Reducción de la fuerza muscular.

La disminución de la fuerza muscular o dinapenia se mide con algunas pruebas mencionadas anteriormente:

- Dinamometría, estableciendo, por parte del EWGSOP2 una disminución de la capacidad funcional con un resultado de 27 kg o menos en varones y de 16 kg o menos en mujeres (44).
- Test de la silla, con 15 segundos como punto de corte para considerar dinapenia (43,44).

Las pruebas para evaluar la masa muscular nos indican si esta es baja o normal. Aquellos test que evalúan la fuerza nos indican si existe o no dinapenia. La suma de baja masa muscular y dinapenia conllevan el diagnóstico de sarcopenia (44).

Por último, es preciso evaluar la severidad de la sarcopenia mediante la valoración de la capacidad física utilizando alguno de los test funcionales comentados previamente:

- Test Timed-Up and Go (TUG), con punto de corte de normalidad igual o mayor a 20 segundos (39,43,44).
- Gait Speed, con punto de corte igual o menor a $0,8 \text{ m/s}$ (43,44).
- 400-Meter Walk Test, con punto de corte igual o mayor a 6 minutos (43,44).
- Short Physical Performance Battery (SPPB, con punto de corte igual o menor a 8 puntos). (43,44).

La positividad de estos test implicaría la existencia de una sarcopenia severa (43,44).

3.3.6. Tratamiento de la sarcopenia

De cara a la terapéutica de la sarcopenia, se combinan los dos principales pilares de tratamiento: la terapia nutricional y el ejercicio físico (78). Hay que mencionar que, en el caso de la sarcopenia secundaria, es esencial el tratamiento de la enfermedad de base que ocasiona la aparición de la misma (68).

A) Terapia nutricional

Como se ha mencionado previamente, la desnutrición es un factor de riesgo para el desarrollo de sarcopenia. Se ha propuesto la ingesta calórica diaria de 30 kcal/kg de peso corporal en personas mayores, si bien es un objetivo individualizable (50). Por ejemplo, Pár et al. apuntan a un consumo de 35-40 kcal/kg en pacientes con sarcopenia asociada a cirrosis (68).

Por otra parte, se recomienda el consumo de proteínas de alta calidad, en una cantidad de, al menos, 1,2 g/kg de peso al día (78), concretándose cifras de 1,2-1,5 g de proteína/kg de peso al día en pacientes con DM que presentan atrofia muscular o sarcopenia (43,59,66), así como en aquellos con sarcopenia y enfermedades agudas o crónicas (79). Se ha establecido el papel de la leucina como esencial en la síntesis proteica muscular (78), así como los efectos de su metabolito β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB) a nivel antiinflamatorio y de promoción de la proliferación y diferenciación las células satélite musculares, favoreciendo la regeneración muscular (80). Asimismo, se ha observado el efecto beneficioso de aminoácidos como la lisina y la arginina, así como del propio HMB en el control de la glucemia y en la prevención de la atrofia muscular asociada a la progresión de la DM en pacientes con dicha entidad (66), como veremos en el tercer Artículo del presente trabajo para optar al grado de Doctor que trataremos más adelante

También, puede requerirse la suplementación de vitamina D en algunos pacientes, recomendándose en aquellos con niveles séricos de la misma disminuidos (68,78).

Para situaciones específicas, como la obesidad sarcopénica, se recomienda la reducción calórica (unas 500 kcal/día) de cara a obtener una pérdida de peso, además de la ingesta rica en proteínas para promover la síntesis proteica (1,2-1,5 g/kg de peso diarios) con suplementación opcional de HMB (59,69).

B) Ejercicio físico

- La actividad física, en pacientes con sarcopenia, debe estar centrada en ejercicios aeróbicos realizados 2-3 veces a la semana, obteniéndose como resultados la hipertrofia muscular, la ganancia de fuerza (ambas de forma sinérgica a la suplementación proteica y de HMB) y la mejoría del rendimiento físico (78), además de reducir el riesgo de osteoporosis y de fracturas relacionadas (79). El ejercicio de resistencia realizado 2-3 veces por semana favorece la mejoría de la masa muscular y de la fuerza y presenta efecto beneficioso a nivel cardiovascular (79); el entrenamiento del equilibrio, por su parte, mejora la coordinación, la estabilidad y la propiocepción, reduciendo el riesgo de caídas y de lesiones (79).

Una revisión sistemática concluyó que el ejercicio de resistencia con o sin intervención nutricional y la combinación del ejercicio de resistencia y de ejercicios de equilibrio fueron las actuaciones más efectivas para mejorar la calidad de vida en ancianos con sarcopenia. Asimismo, la combinación del ejercicio con el tratamiento nutricional obtenía mejores valores en la dinamometría que el ejercicio por sí sólo. Además, la función física mejoraba al combinar el ejercicio de resistencia con el ejercicio de equilibrio (81).

Para personas con obesidad sarcopénica, se recomienda el ejercicio físico acompañado de la terapia nutricional (60). En ancianos con dicha condición, se propone la actividad aeróbica de moderada a vigorosa, al menos 150 minutos semanales, con dos sesiones de entrenamiento de resistencia que incluyan ejercicio de fuerza, flexibilidad y equilibrio (60).

En pacientes con DM y sarcopenia, junto a la intervención nutricional, se propone el ejercicio de fuerza y resistencia de cara a la mejoría muscular a nivel

cualitativo y cuantitativo. El ejercicio aeróbico, por su parte, favorece la disminución de la resistencia a la insulina. También se propone el ejercicio de equilibrio para, como se mencionaba previamente, la mejoría de la marcha y evitar caídas. En resumen, se propugna por una terapia de ejercicio físico multicomponente capaz de preservar y aumentar la cantidad y calidad del músculo de las personas con diabetes (59).

3.4. RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y SARCOPENIA

3.4.1. Mecanismos fisiopatológicos por los que la diabetes mellitus contribuye a la aparición de sarcopenia

La relación fisiopatológica entre la DM y la sarcopenia es bidireccional. Respecto a la influencia de la DM en la sarcopenia, se ha observado una mayor prevalencia de sarcopenia en pacientes con DM1 o con DM2 que en aquellos sin dichas condiciones (82,83). Ocupándonos, en este trabajo, del caso de la DM2, se han descrito diferentes mecanismos que explican este hecho:

- La presencia de, en los pacientes con DM2, resistencia a la insulina por alteraciones en las vías de señalización de esta hormona a nivel muscular que ocasiona, a su vez, alteraciones en la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT-4). De este modo, se ve reducida la captación de glucosa por el músculo estriado. Además, la resistencia insulínica reduce la actividad del enzima glucógeno sintasa, por lo que disminuye la síntesis de glucógeno. El resultado final es la pérdida, en momentos de demanda energética, de combustible glucídico con la subsiguiente necesidad de degradación de las proteínas musculares. Asimismo, la resistencia a la insulina puede disminuir la respuesta anabólica del músculo al ejercicio o a la presencia de aminoácidos y aumentar las vías de degradación proteicas, implicando un aumento de dicha degradación proteica con disminución de la síntesis proteica que afecta a la cantidad y a la calidad muscular (66,82).
- Existe una inflamación crónica de bajo grado en los pacientes con DM2 por un aumento de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 β , TNF- α) y un descenso de otras con un perfil antiinflamatorio (interleucina 10, IL-10) ocasionados por el

incremento de tejido adiposo visceral y por la infiltración de lípidos a nivel intramuscular. Este perfil predominantemente proinflamatorio activa vías de señalización como la del factor nuclear kappa B (NFκB). Mediante estos mecanismos, la inflamación crónica favorece las vías de degradación de las proteínas musculares, como la mediada por el sistema ubiquitina-proteosoma (50,66,82). Por otra parte, hay que volver a mencionar en este punto la activación del complejo mTOR que, inducida por la hiperglucemia, contribuye a la resistencia insulínica (82).

- El depósito intramuscular de grasa, derivado de la resistencia insulínica, conduce a la acumulación de intermediarios lipídicos dañinos (diacilgliceroles, ceramidas), que disminuyen la cantidad de músculo y empeoran la calidad del mismo (66).
- El exceso de glucosa ocasiona una disfunción mitocondrial por la mayor producción de especies reactivas de oxígeno y de un mayor estrés oxidativo, con una menor producción de energía. La pérdida muscular relacionada con la edad y con la DM se ha asociado con alteraciones mitocondriales a nivel cualitativo y a nivel cuantitativo. El estrés oxidativo altera la señalización insulínica y, en consecuencia, la captación muscular de glucosa, generando una mayor hiperglucemia. Asimismo, las ROS activan la degradación de proteínas musculares e inhiben su síntesis (66,82).
- Las reacciones no enzimáticas de glúcidos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos generan los llamados productos finales de glicosilación avanzada (*advanced glycation end-products*, AGEs), que se relacionan con la inflamación crónica, el estrés oxidativo, la hiperglucemia, la resistencia insulínica o el daño del endotelio vascular. Además, los AGEs pueden alterar las proteínas musculares a nivel estructural y funcional, interfiriendo con la contractilidad muscular (50,66,82)

3.4.2. Patología nutricional asociada a la diabetes y a la sarcopenia: desnutrición relacionada con la enfermedad.

Ocupando un lugar intermedio entre los mecanismos fisiopatológicos y los factores de riesgo para el desarrollo de la sarcopenia en personas con DM se encuentran ciertas condiciones a nivel nutricional: la obesidad sarcopénica (ya tratada en un epígrafe anterior) y la desnutrición relacionada con la enfermedad, que veremos a continuación.

En varios trabajos recientes, se han relacionado las tres entidades, sarcopenia, DM2 y DRE, siendo más frecuente la sarcopenia en aquellos pacientes con DM que presentan DRE (84,85). Por otra parte, en los pacientes con DM de edad avanzada o que presentan sarcopenia, la DRE aparecía con mayor prevalencia (51,86). Además, hay que tener presente que la baja masa muscular es uno de los criterios para el diagnóstico de DRE (49).

El adecuado equilibrio entre síntesis y degradación de las proteínas musculares es un hecho clave para que el músculo mantenga un trofismo idóneo (84). La disminución de la ingesta proteica es causa de la menor síntesis de proteínas musculares y, en consecuencia, de la menor posibilidad de mantenimiento de la masa muscular o de su recuperación en los pacientes con sarcopenia (75).

Otros mecanismos descritos que relacionan la aparición de sarcopenia por defectos en la nutrición son el deterioro cognitivo que puede suceder en personas con DRE por la alteración de la función cerebral o la falta de vitaminas y minerales antioxidantes que, en condiciones normales, prevendrían el estrés oxidativo y el acúmulo de ROS y de especies reactivas de nitrógeno con afectación a nivel muscular (84).

3.4.3. Factores de riesgo para la aparición de sarcopenia en pacientes con diabetes mellitus

Se han estudiado diferentes aspectos referentes a la evolución y al manejo de la DM y a su relación con la sarcopenia. Los más importantes a mencionar son los siguientes:

- Tiempo de evolución de la DM y presencia de complicaciones asociadas: para el momento del diagnóstico de la DM, esta entidad ha ido evolucionando durante un tiempo variable con hiperglucemia y alteraciones a nivel vascular. Existen

trabajos que determinan un periodo de evolución de la DM mayor a 5 años como indicación para realizar estudio de sarcopenia en los pacientes debido al efecto continuo que tienen en el músculo las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Por otra parte, la existencia de complicaciones macro o microvasculares también se ha catalogado como un factor de riesgo para el desarrollo de sarcopenia en pacientes con DM porque traduce un daño a nivel sistémico (43).

- Hemoglobina glicosilada y control de la DM: hay estudios que establecen un nivel de HbA1c igual o mayor al 8% como un factor de riesgo para el deterioro de la función funcional. En esta misma línea, la HbA1c igual o mayor al 8% y la hiperglucemia se han relacionado con la presencia de fragilidad y de la aparición de deterioro cognitivo en pacientes de edad avanzada (43,84). Aunque la hiperglucemia se ha asociado a la aparición de sarcopenia (84), hay que tener presente que la hipoglucemia es responsable de daño neuronal y de deterioro cognitivo, así como de afectación muscular por el estrés oxidativo debido a las variaciones de los niveles de glucosa plasmática (58,84). De este modo, hay trabajos que recomiendan mantener una variabilidad glucémica reducida para evitar las complicaciones derivadas de elevadas oscilaciones en los valores de glucosa en personas de edad avanzada (58).
- Fármacos antidiabéticos: la metformina ha mostrado efectos beneficiosos a nivel del músculo, mientras que los iDPP-4 no presentan efectos negativos a dicho nivel, pudiendo, incluso, mejorar la masa muscular (43,58). La insulina presenta un efecto anabólico muscular en pacientes jóvenes, pero no en aquellos de edad avanzada, recomendándose, por sus posibles efectos adversos (hipoglucemia, fracturas), de forma individualizada en los pacientes frágiles (58). Los demás antidiabéticos, por su parte, pueden tener efectos deletéreos en pacientes frágiles: los iSGLT-2, al interferir en la absorción muscular de glucosa y aminoácidos, favorecen la proteólisis muscular; los aGLP-1, al ocasionar descensos importantes de peso, pueden llegar a implicar la pérdida de masa muscular (además de disminuir el apetito, generar náuseas, vómitos o diarrea); los fármacos de los grupos de las sulfonilureas y de las glinidas, además de poder causar hipoglucemias, pueden presentar un efecto atrófico en el músculo (43,58).

Un caso especial es el de las tiazolidinedionas, pues se ha observado un efecto positivo a nivel muscular al mejorar el perfil lipídico y disminuir los lípidos intracelulares del músculo; sin embargo, su perfil de efectos adversos (aumento del riesgo de fracturas, descompensación de insuficiencia cardíaca) hace que no se recomienden estos medicamentos en pacientes frágiles (58).

Teniendo en cuenta esto, se ha indicado la necesidad de realizar cribado de sarcopenia diabética en aquellos pacientes con DM2. Para ello, se deben determinar la presencia de factores de riesgo como un tiempo de evolución de la DM2 mayor a 5 años, la existencia de complicaciones micro o macrovasculares asociadas, una HbA1c igual o mayor al 8% o la toma de fármacos antidiabéticos como los iSGLT-2 o las sulfonilureas, junto con la presencia de sospecha clínica de sarcopenia o de factores de riesgo para la misma (enfermedades crónicas o agudas, complicaciones de la DM, historia sugerente de sarcopenia) o de una puntuación en el test SARC-F mayor o igual a 4 (43).

En aquellos casos con presencia de un cribado negativo, este se debe repetir anualmente; si el cribado es positivo, se debe realizar una evaluación de la fuerza muscular mediante la dinamometría y/o el test de la silla y, en caso de positividad, una evaluación de la masa muscular mediante la medición de la circunferencia de pantorrilla ajustada al IMC y, en caso de ser posible, mediante técnicas como la ecografía nutricional, la BIA, la DXA o la TC. Si la fuerza o la masa muscular fueran adecuadas, no existiría sarcopenia; si estuvieran alteradas, se podría catalogar la situación del paciente como sarcopenia diabética (43).

El último paso sería la estadificación de dicha sarcopenia diabética, donde entraría en juego el análisis de la funcionalidad muscular mediante test adecuados (TUG, Gait Speed, SPPB, 400-Meter Walk Test) (43):

- El estadio I es aquel en el que hay presencia de sarcopenia sin complicaciones derivadas de la DM y sin alteraciones de la función.
- El estadio IIA es aquel definido presencia de sarcopenia y de complicaciones derivadas de la DM.
- El estadio IIB es aquel en el que está presente la sarcopenia y una funcionalidad alterada.
- El estadio IIC combina la presencia de sarcopenia, de complicaciones de la DM y de alteración en la función muscular.

La figura 6 representa el proceso de screening, diagnóstico y estadificación de la sarcopenia diabética.

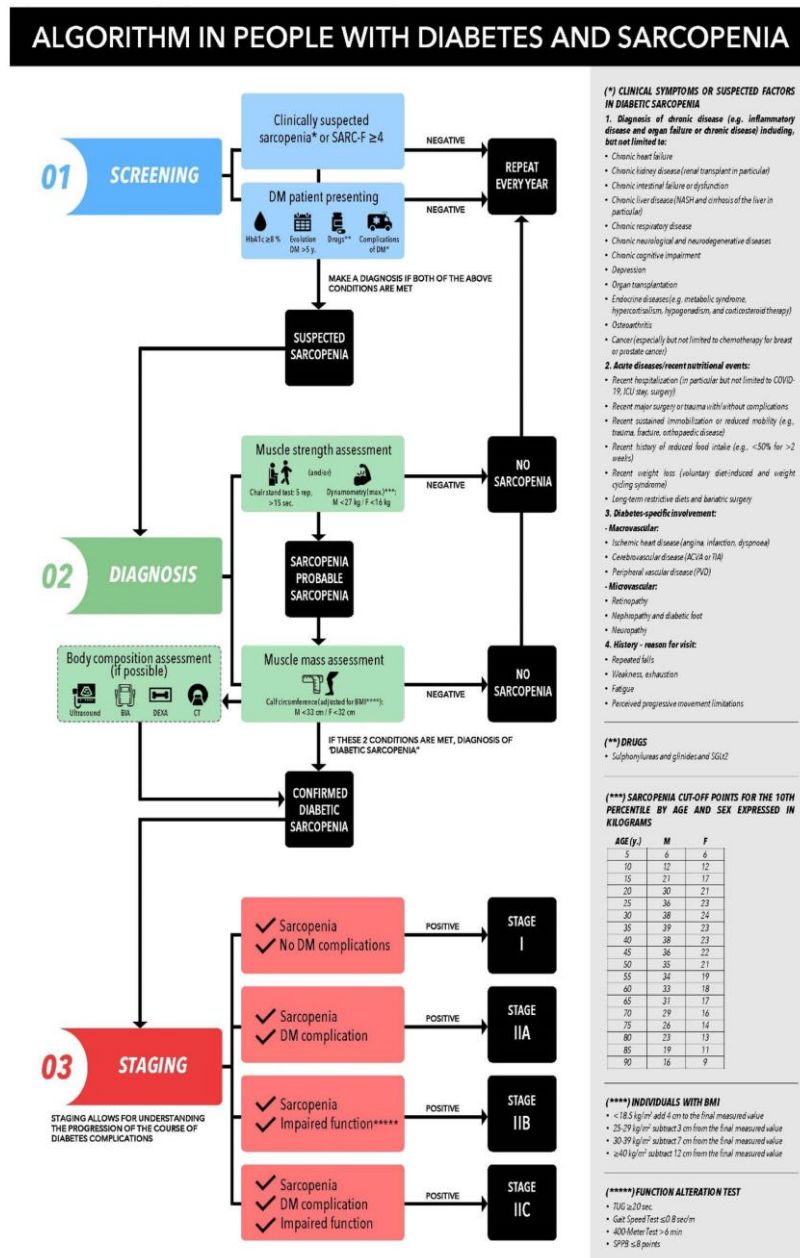


Figura 6. Algoritmo para el screening, diagnóstico y estadificación de la sarcopenia diabética. BIA: análisis por bioimpedanciometría eléctrica; BMI: índice de masa corporal; CT: tomografía computerizada; DEXA: absorciometría de rayos X de doble energía; DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glicosilada; NASH: enfermedad hepática grasa no alcohólica; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; SPPB: Short Physical Performance Battery; TUG: test Timed-Up and Go (43).

3.4.4. Mecanismos fisiopatológicos por los que la sarcopenia contribuye al empeoramiento de la diabetes mellitus

Se ha tratado previamente cómo la presencia de la DM puede favorecer la aparición de sarcopenia por los efectos de aquella sobre el músculo. Asimismo, la sarcopenia, debido a la pérdida de masa muscular, puede condicionar un empeoramiento de la DM:

- El mecanismo más reconocido es que la pérdida de masa muscular implica una menor capacidad de almacenar el glucógeno. Este hecho se debe a que cerca de la mitad de la masa magra del organismo consiste en músculo esquelético (84). Este músculo es la principal diana de la insulina debido a que la mayor parte de receptores de glucosa dependientes de insulina están presentes en este tejido (59,84). Así pues, se ha descrito que el músculo es capaz de captar en torno a un 80-90% de la glucosa circulante y almacenarlo como glucógeno (59,66,82). Por todo ello, se concluye que el músculo es un importante órgano regulador de la glucemia y que la pérdida de masa muscular implica la pérdida de su efecto hipoglucemiante y, en consecuencia, de la homeostasis del metabolismo hidrocarbonado (59,66,82,84,87).
- Se ha incidido, asimismo, en el efecto que tiene la pérdida de masa muscular en la actividad física. En los pacientes con sarcopenia se ha descrito una menor funcionalidad que se acompaña de astenia y de pérdida de fuerza, conllevando a una menor actividad física (59). Con la reducción del ejercicio, también se reduce la formación de mioquinas que, en condiciones normales, tendrían un efecto beneficioso, además de a otros niveles (disminución de la inflamación y de la acumulación de lípidos y prevención del empeoramiento de la sarcopenia), en el metabolismo glucémico, pues estas mioquinas favorecen la translocación del transportador de glucosa GLUT-4 a la membrana muscular, con la consecuente captación de glucosa plasmática (82). Así, la disminución de la masa muscular y de la actividad física implican una menor producción de estas mioquinas con la pérdida de sus efectos favorecedores en el control metabólico (59,82).

En relación a todo lo anteriormente mencionado, se relaciona la menor masa muscular con una mayor prevalencia de resistencia insulínica, prediabetes y DM tipo 2 (88,89).

La figura 7 sintetiza, de forma esquemática, la relación bidireccional entre la DM y la sarcopenia, integrando los principales mecanismos fisiopatológicos, el papel del estado nutricional y los factores clínicos implicados.

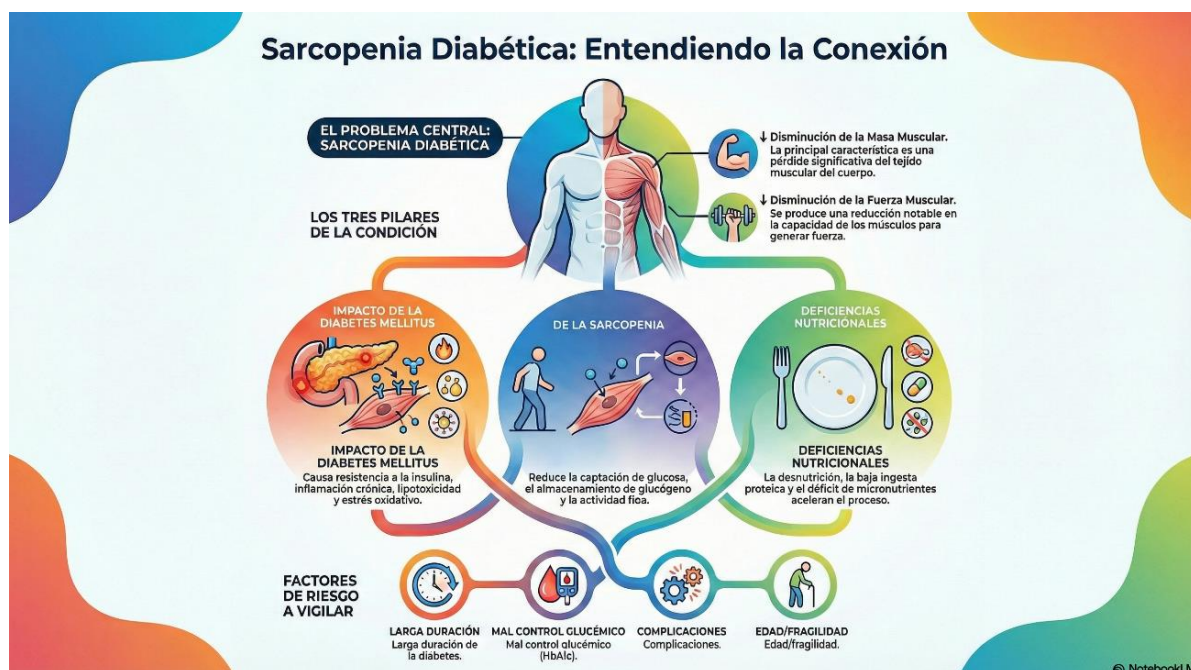


Figura 7. Relación bidireccional entre diabetes mellitus, sarcopenia y estado nutricional y factores clínicos moduladores. AGEs: productos finales de glicosilación avanzada; DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glicosilada. Elaboración propia.

3.5. SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y LA SARCOPENIA

3.5.1. Influencia de la suplementación nutricional oral en el tratamiento de la desnutrición

Las Guía de la ESPEN de nutrición e hidratación clínica en personas mayores dedica un apartado acerca de la importancia de la suplementación oral en gente de edad avanzada, recomendándose en DRE o en riesgo de ella con enfermedades crónicas, en caso de que la dieta no sea suficiente para alcanzar los objetivos nutricionales,

prefiriéndose aquellos SNO que aporten al menos 400 kcal/día (hipercalóricos) y, por lo menos, 30 g de proteínas (hiperproteicos) (86).

Estos suplementos orales, comparados con los cuidados habituales, demostraron reducir el riesgo de complicaciones, la disminución del riesgo de reingresos hospitalarios, mejoraron la fuerza medida por dinamometría, aumentaron la ingesta calórico-proteica con poca reducción de la ingesta de alimentos y mejoraron el peso corporal (90).

Por otra parte, el estudio NOURISH, un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en pacientes ancianos hospitalizados por insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, neumonía o EPOC, obtuvo como resultados que la suplementación oral hiperproteica enriquecida con HMB administrada en los primeros tres días del ingreso mejoraba la mortalidad tras el alta y el estado nutricional frente a placebo, aunque no mejoraba la tasa de reingreso hospitalario (91).

3.5.2. Suplementación específica de diabetes: características e influencia sobre el control glucémico.

Existen fórmulas de nutrición enteral específicas para los pacientes con DM. Dichas fórmulas presentan una composición diferente con respecto a la distribución de macronutrientes con respecto a las fórmulas “estándar”, que contienen un 50% de hidratos de carbono y un 30% de grasas aproximadamente, sin presentar fibra dietética (92).

Por su parte, las fórmulas específicas de diabetes, contienen hidratos de carbono de bajo índice glucémico (almidones no hidrolizados, polioles, maltodextrinas modificadas, isomaltulosa). La inclusión de fructosa es controvertida en estas fórmulas por su potencial aumento del colesterol a expensas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), hipertrigliceridemia y resistencia insulínica. Así, las fórmulas más recientes no contienen fructosa (92).

Por otra parte, las fórmulas específicas para DM contienen una mayor proporción de grasa, principalmente ácidos grasos monoinsaturados, en detrimento de los hidratos de carbono. Dichos ácidos grasos favorecen la disminución y la variabilidad de la glucemia y los menores requerimientos de insulina sin empeorar, a medio plazo, el perfil lipídico. En concreto, estas fórmulas presentan enriquecimiento en ácidos grasos omega-3, con beneficio cardiovascular y modulación de la inflamación (92).

El contenido de proteínas oscila entre el 15 y el 27% del contenido calórico y proviene de diferentes fuentes de la dieta (92). El contenido alto de proteínas, junto con el contenido alto en lípidos, favorece el enlentecimiento del vaciado gástrico (93).

Asimismo, estas fórmulas específicas para DM tienen fibra, principalmente soluble, prebióticos o ambos. De este modo, se puede acelerar el tránsito intestinal y, en consecuencia, disminuir la absorción de hidratos de carbono. Además, esta fibra se asocia a una mejoría del perfil glucémico y del perfil lipídico y a la producción de ácidos grasos de cadena corta por su fermentación en el colon (92).

Se recomienda el empleo de estas fórmulas específicas en pacientes con DM debido a que, por las características mencionadas, favorecen la consecución de un mejor control glucémico objetivado en menores cifras de glucosa plasmática media, en una estabilización de la variabilidad glucémica, en una menor respuesta glucémica postprandial, en una disminución de la HbA1c y en unos menores requerimientos de insulina (92–94). Asimismo, se ha objetivado un menor riesgo de úlceras por presión y de infecciones, una reducción del peso corporal y una mejoría del perfil lipídico (93).

3.5.3. Suplementación con cambio en el perfil de proteínas.

Respecto a las fórmulas enriquecidas con HMB, se debe mencionar su beneficio a nivel muscular, pudiendo mejorar parámetros de la masa muscular a nivel de BIA y de ecografía muscular, de la fuerza muscular (medida mediante dinamometría y el test de la silla) y de la función muscular evaluada mediante test funcionales (95).

Existe un reciente metaanálisis que, además de alcanzar estas conclusiones, indica la consecución de un efecto significativamente mejor con la dosis mayor de 3 g al día de HMB y una duración de la suplementación mayor a 12 semanas, si bien puede obtenerse mejoría significativa de algunos parámetros con dosis y duraciones de tratamiento menores (95).

Por último, es preciso mencionar la importancia de la combinación de la suplementación de HMB con el ejercicio físico de cara a obtener mejores resultados en estos parámetros (95).

3.5.4. Potencialidad en diabetes de las fórmulas combinadas de diabetes con cambio en el perfil de proteínas.

Conociendo la composición de las fórmulas específicas de DM y la importancia de la suplementación con sustancias como el HMB o la leucina mencionada previamente para abordar la sarcopenia, es preciso mencionar el potencial de las fórmulas nutricionales que integran ambas características en el manejo nutricional de la sarcopenia diabética.

Respecto a este hecho, la literatura disponible es escasa, más allá de estudios que evalúan cada componente de forma aislada, sólo se ha descrito un ensayo clínico aleatorizado de 2025 que se haya realizado en pacientes con DM2 y sarcopenia. En dicho trabajo, se concluye que una suplementación con un SNO que contiene proteína de suero, aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina, valina), creatina, HMB y glutamina, combinado con vitamina D produce, en pacientes con DM2, una mejora de la masa magra, preservación de la función física y mejora de la calidad de vida global de los pacientes ancianos con sarcopenia, manteniendo un peso adecuado y una estabilidad en los parámetros metabólicos (96). Sin embargo, aunque la población estudiada presentaba DM2 y sarcopenia, la fórmula escogida no se correspondía con una específica para DM.

La ausencia de ensayos clínicos que determinen la efectividad de las fórmulas nutricionales combinadas para el manejo de la DM y de la sarcopenia hace preciso desarrollar y evaluar estrategias a este nivel, con una suplementación adaptada al control glucémico y con un perfil anabólico que combine la capacidad de abordar la sarcopenia, la desnutrición y el control metabólico en personas con DM.

3.6. RELACIÓN ENTRE LOS ARTÍCULOS QUE COMPONEN ESTE COMPENDIO PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

La introducción previa permite profundizar en el concepto de sarcopenia diabética, siguiendo como hilo vertebrador la interrelación existente entre tres entidades como son la diabetes mellitus, la desnutrición relacionada con la enfermedad y la sarcopenia.

Estas tres entidades, como se ha mencionado, adquieren una enorme relevancia debido a que se presentan con una elevada prevalencia y comparten aspectos comunes en cuanto a fisiopatología y factores predisponentes. Por ello, deben ser manejadas adecuadamente teniendo en cuenta la relación entre ellas y el perfil de pacientes que las presentan, con estrategias terapéuticas enfocadas en la mejora de la ingesta proteica (tanto en cantidad proteica para ajustarse a requerimientos como en calidad de la proteína, con

un aporte de aminoácidos específicos para la mejora de la salud muscular (aminoácidos ramificados)) y el ejercicio físico.

Así, el primer Artículo de la tesis para optar al Grado de Doctor investigó la influencia que mostraba la DM2 en el deterioro de la masa y de la función muscular (esto es, en la aparición de sarcopenia) en pacientes con DRE. Además, se dio un paso más y también se estudió el papel de la presencia de complicaciones derivadas de la DM y del tiempo de evolución de la misma en la aparición de alteraciones a nivel muscular en esta población.

En este primer trabajo, se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo en una muestra de 206 pacientes adultos ambulatorios con DRE, comparando las diferencias en cuanto a cantidad y calidad musculares de los pacientes en función de la presencia de DM y, secundariamente, de la presencia de complicaciones derivadas de la DM y del tiempo de evolución de dicha condición. Hay que reseñar que, para evitar el efecto confusor que tendría la presencia de pacientes con obesidad sarcopénica, se excluyeron a los pacientes con un $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$.

Se recogieron variables relacionadas con los métodos de valoración nutricionales y de la masa y de la función muscular explicados anteriormente: historia nutricional, antropometría, análisis bioquímicos que incluyeran biomarcadores del estado nutricional y de estado inflamatorio de los pacientes, dinamometría, parámetros de BIA, ecografía nutricional (ecografía del recto anterior del cuádriceps). Un aspecto relevante es el empleo de la IA en el procesamiento de las imágenes obtenidas mediante ecografía para la obtención de datos acerca de la cantidad y la calidad muscular, disminuyendo la variabilidad entre distintos observadores a la hora de analizar las imágenes, además de la obtención de variables nuevas que pueden tener influencia sobre el diagnóstico fenotípico del paciente.

Así, se objetivó que la presencia de DM se asoció con valores más elevados de ASMI en el análisis de BIA y con un menor grosor del recto anterior del cuádriceps (*rectus femoris muscle thickness*, RFMT) en la ecografía muscular. Por su parte, la mayor duración de la DM y la presencia de complicaciones crónicas se relacionaron a menores valores de ASMI y de RFMT. Además, en un análisis multivariante en el que se ajustó por edad, género, IMC y estado inflamatorio, la presencia de DM, su mayor duración y la presencia de sus complicaciones se asociaron a un mayor riesgo de dinapenia y de

sarcopenia. Estos resultados permitieron concluir que, en pacientes con DRE, la presencia de diabetes y una hiperglucemia marcada y sostenida (que es lo que traduce la mayor duración de la DM y la aparición de complicaciones derivadas de la misma) fueron factores de riesgo para la dinapenia y la sarcopenia.

Desde un punto de vista clínico, estos hallazgos subrayan la importancia del manejo multidisciplinar para evitar el deterioro muscular en personas con DM y riesgo de DRE. Dentro de este manejo, un punto importante es la intervención nutricional ya que el estado nutricional y la adecuación a la ingesta proteica se ven influenciados por la DM, por su duración y por la presencia de complicaciones. Así, el segundo artículo de la tesis para optar al grado de Doctor se centró en investigar la influencia de la DM2, su duración y la presencia de complicaciones en la ingesta calórica y proteica en pacientes con riesgo de DRE, un aspecto muchas veces infravalorado en el paciente con DM.

De este modo, se llevó a cabo un estudio transversal en una muestra de 179 pacientes ambulatorios de más de 18 años y en riesgo de DRE y, siguiendo la metodología del primer estudio, se comparó a los pacientes en función de la presencia de DM2, de complicaciones y del tiempo de duración, teniendo como foco, en este caso, la ingesta calórica y proteica real de los pacientes frente a la estimada según sus requerimientos nutricionales. Los requerimientos energéticos se calcularon según la fórmula de Harris-Benedict y los requerimientos proteicos, calculando una ingesta recomendada de 1,5 g de proteínas/kg/día en función de las recomendaciones de las guías de la ESPEN. Para la valoración específica de la ingesta, se registró el consumo alimentario de los pacientes durante tres días y se empleó un software de análisis de dieta para analizar la ingesta calórica y proteica y la proporción de los diferentes macronutrientes.

Tras analizar los datos, se objetivó un menor ajuste a requerimientos calóricos y proteicos en aquellos pacientes con DM, siendo dicha patología un factor de riesgo para un peor patrón de ingesta. La presencia de complicaciones resultó un factor de riesgo para la menor adherencia a los requerimientos calóricos calculados mientras que la duración de la DM mayor a 10 años lo fue de una peor adherencia a requerimientos proteicos.

Así, se pudo concluir que los pacientes en riesgo de DRE mostraban un menor ajuste a los requerimientos calórico-proteicos si presentaban DM y que las complicaciones de DM y la mayor duración de la misma se relacionaban con unos peores ajustes energético y proteico, respectivamente. Estos hechos pueden ser explicados por diferentes factores,

entre ellos, debido a un patrón dietético más restrictivo en los pacientes con DM para tratar de mejorar su control glucémico, lo que puede no ser beneficioso en aquellos en riesgo de DRE.

La otra conclusión importante a remarcar en este estudio es la importancia de la evaluación de los requerimientos calóricos y proteicos para poder llevar a cabo intervenciones nutricionales personalizadas que permitan resolver los déficits nutricionales y a la vez que tengan en cuenta las alteraciones metabólicas propias de la DM.

A raíz de esta última conclusión, se llevó a cabo el estudio incluido en el tercer artículo de la presente tesis para optar al grado de Doctor. Dicho estudio se centró en la parte nutricional de la terapéutica de estas entidades y, más concretamente, en el efecto de una suplementación oral específica enriquecida en leucina a nivel de la masa y de la función musculares en pacientes con DM y en riesgo de DRE.

Para ello, se planteó un diseño de cohortes en una muestra de 95 pacientes adultos ambulatorios con DM y en riesgo de DRE. Una de ellas consistía en una cohorte histórica y la otra, en el grupo de intervención. En ambas cohortes se realizó una adaptación de la dieta por parte de una dietista para mejorar la calidad nutricional de esta dieta. Para evaluar el efecto del enriquecimiento nutricional, la cohorte histórica tenía un suplemento nutricional oral hipercalórico hiperproteico específico de diabetes “estándar” (con presencia de hidratos de carbono de bajo índice glucémico y enriquecido con ácidos grasos monoinsaturados y fibra) mientras que al grupo de intervención se le pautó un suplemento con la misma composición enriquecido con calcio β -hidroxi- β -metilbutirato (Ca-HMB), un metabolito del aminoácido ramificado leucina que se ha estudiado como potencial optimizador del estado muscular. Se realizó una determinación de datos clínicos, antropométricos, bioquímicos, de dinamometría, BIA y ecografía muscular asistida por IA de manera basal y a los 3 meses en ambos grupos.

Después de tres meses tras la instauración de los cambios dietéticos y de la suplementación oral, se observó que ambos grupos aumentaron la ingesta. Además, se objetivó que el grupo que recibió la suplementación con Ca-HMB mostró una mayor área muscular medida mediante ecografía muscular, así como del RFMT, siendo la administración de suplemento con Ca-HMB un factor para incrementar ambos parámetros en comparación con la toma de suplemento específico para diabetes estándar.

Estos hechos permitieron concluir que la suplementación con Ca-HMB en pacientes con alto riesgo de desnutrición y DM mejoraba varios parámetros musculares por su potencial poder anabólico. Por ello, estos hallazgos refuerzan la intervención nutricional dirigida como terapia para la sarcopenia en pacientes con DM y riesgo de DRE.

En resumen, la presencia de DM, un largo tiempo de evolución de la misma y la presencia de complicaciones relacionadas, suponen un factor de riesgo para el desarrollo de sarcopenia en pacientes en riesgo de DRE, mediada entre otros factores por una menor ingesta (especialmente proteica) con un peor ajuste a requerimientos. Estrategias nutricionales personalizadas y basadas en suplementación enriquecida en Ca-HMB en pacientes con alto riesgo de desnutrición y DM consiguen mejorar parámetros musculares por lo que deberían ser priorizadas en estos pacientes.

Sin embargo, aún quedan algunas cuestiones por resolver a día de hoy, como son encontrar valores estandarizados y específicos para el diagnóstico de sarcopenia en pacientes con diferentes subtipos de DM, así como definir las mejores estrategias para su cribado y seguimiento, que nos permitan incorporar su identificación al del resto de complicaciones de DM que realizamos de manera rutinaria. Por otra parte, también es necesario el estudio de suplementación nutricional enriquecida en leucina en ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos incluyendo diversas poblaciones y entornos clínicos a largo plazo.

De manera inequívoca, los artículos comprendidos en el presente trabajo para optar al Grado de Doctor han contribuido de forma significativa al conocimiento sobre la sarcopenia diabética en el paciente con DRE. En un primer momento se obtuvo información acerca de la influencia de la DM, su tiempo de evolución y la presencia de complicaciones en el desarrollo de esta patología. Se evaluaron las posibles causas nutricionales como la ingesta posteriormente, conociendo la influencia de la DM en la ingesta calórico-proteica de los pacientes con riesgo de DRE, y por último, iniciando una terapéutica nutricional dirigida mediante la suplementación de compuestos que favorezcan el anabolismo muscular y, en consecuencia, detener la aparición de la sarcopenia en estos pacientes. A través de los estudios expuestos, se pretende mostrar la importancia de la Nutrición Clínica y sus herramientas en el manejo del paciente con DM, siendo esta entidad, la sarcopenia diabética, una condición detectable, prevenible, y potencialmente tratable sobre la que podemos y debemos actuar.

Justificación

4. JUSTIFICACIÓN

La relación entre el músculo y la DM es una cuestión en auge para la comunidad científica en los últimos años. Su fisiopatología común en aspectos tales como la resistencia a la insulina, la lipotoxicidad, la reducción de la ingesta proteica o la respuesta inflamatoria; el incremento en la prevalencia de sarcopenia ligada a una mejor detección de la misma, así como su implicación en la calidad de vida y el incremento de morbimortalidad que ocasiona en las personas con DM son algunas de las posibles causas de esta mayor concienciación.

Por un lado, el actual avance que han experimentado algunas técnicas previamente mencionadas, como son la BIA o la ecografía nutricional, así como de otras que en encuentran en una fase más precoz en cuanto a su implantación en la práctica clínica habitual, pero con resultados igualmente válidos (TC, DXA), ha propiciado una mejor caracterización del músculo esquelético, dando lugar a múltiples índices y parámetros que permiten determinar la cantidad o la calidad musculares. Además, la integración de la inteligencia artificial con algunas técnicas, debido al reciente desarrollo exponencial de la IA, ha contribuido a una mayor amplificación de este efecto con la obtención de nuevos parámetros con significación clínica. Sin embargo, este aumento de información conlleva una necesidad de procesarla adecuadamente para poder implementar estrategias a nivel diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica. Esta ha sido una de las metas principales de la presente tesis para optar al grado de Doctor.

Por otra parte, la sarcopenia se ha postulado como una posible complicación de DM, así como lo son la retinopatía, la nefropatía o la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, aún está pendiente conocer aspectos como su prevalencia en la población con DM, su diagnóstico y su manejo terapéutico. También la relación con algunos factores como un mayor tiempo de evolución de DM o la presencia de otras complicaciones asociadas a la misma. De este modo, el primer artículo del presente trabajo para optar al grado de Doctor pretendió responder estas cuestiones.

Además, otra faceta que apenas ha sido tratada en la literatura es la influencia de la ingesta calórica y proteica en las personas con DM y riesgo de desnutrición. Nuevamente, la DRE es una entidad con puntos fisiopatológicos comunes a la DM, tanto por las alteraciones derivadas de esta como el estrés oxidativo o la inflamación de bajo grado, como también de un cierto componente “iatrogénico” debido a la acción anorexígena de

algunos fármacos o a al efecto de dietas restrictivas enfocadas a la pérdida de peso que pueden indicarse en pacientes con DM2. Sin embargo, una reducida ingesta calórica y proteica puede ser un factor contribuyente al desarrollo de sarcopenia en el individuo con DM2, relacionado de manera directa con una inadecuada síntesis proteica, y esto fue lo que tratamos en el segundo artículo del presente trabajo para optar al grado de Doctor.

Es importante, como se ha mencionado, el diagnóstico de la sarcopenia diabética para un adecuado manejo de la misma. En dicho manejo, es clave desarrollar y evaluar estrategias específicas en estos pacientes, como la basada en el empleo de SON con fórmulas específicas de DM con modificación del perfil de proteínas, como se realizó en el tercer artículo del presente trabajo para optar al grado de Doctor. Estas fórmulas enriquecidas con compuestos anabólicos como el Ca-HMB para favorecer el correcto control glucémico y la mejoría de la cantidad y la calidad del músculo tratan de mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes.

Hipótesis

5. HIPÓTESIS

La DM2, así como la presencia de complicaciones crónicas derivadas de la misma y un mayor tiempo de evolución de dicha condición, implica un deterioro de la masa y de la función musculares, pudiendo ser un factor de riesgo para la aparición de sarcopenia en pacientes con DRE. Es probable que la ingesta oral calórica y proteica en los pacientes con sarcopenia y riesgo nutricional sea menor en aquellos individuos que padecen diabetes de mayor tiempo de evolución o con complicaciones asociadas. Por último, debido a su influencia en el estado nutricional, los pacientes con sarcopenia, riesgo de desnutrición y DM pueden beneficiarse de una intervención mediante suplementación nutricional oral con fórmulas específicas para diabetes enriquecidas a nivel proteico con Ca-HMB.

Objetivos

6. OBJETIVOS

Mediante el análisis de parámetros a nivel clínico, analítico, antropométrico, de ecografía nutricional, BIA y de dinamometría en pacientes adultos en riesgo o con desnutrición relacionada con la enfermedad en seguimiento por el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, se plantearon los siguientes objetivos para determinar de manera exhaustiva el efecto a nivel muscular de la diabetes mellitus tipo 2:

1. Investigar las diferencias en la masa y la fuerza del músculo esquelético entre pacientes con y sin DM en individuos diagnosticados con DRM.
2. Caracterizar la influencia del tiempo de evolución de la DM y la presencia de complicaciones relacionadas con la DM como factores contribuyentes a estas variaciones en la masa y la fuerza musculares.
3. Evaluar la influencia a nivel de la ingesta calórico-proteica en pacientes en riesgo de desnutrición en función de la presencia de DM2, de su tiempo de evolución y de la presencia de complicaciones derivadas de la misma.
4. Comparar el efecto de la suplementación nutricional oral mediante una fórmula específica para diabetes enriquecida con CaHMB frente a una fórmula equivalente sin modificación del perfil proteico sobre la masa, la calidad y la función muscular, así como en el estado nutricional, en pacientes con DM en riesgo de desnutrición.

Resultados

7. RESULTADOS

7.1. ARTÍCULO 1: IMPACT OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS ON NUTRITIONAL ASSESSMENT IN DISEASE-RELATED MALNUTRITION: A CROSS-SECTIONAL STUDY.

Autores: Jaime González Gutiérrez, Juan José López Gómez, Paloma Pérez López, Ángela Cebriá, Olatz Izaola Jáuregui, Lucía Estévez Asensio, David Primo Martín, Eduardo Jorge Godoy, Daniel Antonio De Luis-Román.

Revista: **Endocrinología, Diabetes y Nutrición.**

Fecha: diciembre de 2025.

DOI: [10.1016/j.endinu.2025.501720](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2025.501720)

FACTOR DE IMPACTO (2024)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
1.8	Q3	169/249	Endocrinology, Diabetes and Metabolism

7.2. ARTÍCULO 2: IMPACT OF DIABETES MELLITUS, ITS DURATION, AND ASSOCIATED COMPLICATIONS ON NUTRITIONAL INTAKE IN PATIENTS AT RISK OF MALNUTRITION: A FOCUSED NUTRITIONAL ASSESSMENT.

Autores: Paloma Pérez López, Jaime González Gutiérrez, Lucía Estévez Asensio, Olatz Izaola Jáuregui, David Primo Martín, Beatriz Ramos Bachiller, Eva López Andrés, Daniel De Luis Román, Juan José López Gómez.

Revista: **Diabetology.**

Fecha: octubre de 2025.

DOI: [10.3390/diabetology6100108](https://doi.org/10.3390/diabetology6100108)

FACTOR DE IMPACTO (2024)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
2.2	Q3	138/249	Endocrinology, Diabetes and Metabolism

7.3. **ARTÍCULO 3: EFFECT OF HYDROXY-METHYL-BUTYRATE ENRICHED DIABETES-SPECIFIC ORAL NUTRITIONAL SUPPLEMENTATION ON MALNOURISHED PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS ASSESSED WITH AI-ASSISTED ULTRASOUND IMAGING.**

Autores: Juan José López Gómez, **Jaime González Gutiérrez**, Paloma Pérez López, Olatz Izaola Jáuregui, Ángela Cebriá, Lucía Estévez Asensio, David Primo Martín, Mario Alfredo Saavedra Vásquez, Beatriz Ramos Bachiller, Daniel Rico Bargues, Eduardo Jorge Godoy, Daniel Antonio De Luis-Román.

Revista: **Nutrients**.

Fecha: octubre

de 2025.

DOI: [10.3390/nu17203208](https://doi.org/10.3390/nu17203208)

FACTOR DE IMPACTO (2024)	CUARTIL	POSICIÓN	CATEGORÍA
5.0	Q1	10/146	Nutrition and dietetics

ARTÍCULO 1

DOI: 10.1177/19322968231154561

ARTÍCULO 2

DOI: 10.3390/diabetology6100108

ARTÍCULO 3

DOI: 10.3390/nu17203208

Conclusiones

8. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones derivadas de los diferentes trabajos de investigación realizados han sido las siguientes:

1. En pacientes con desnutrición relacionada con la enfermedad, la presencia de diabetes mellitus tipo 2 se asoció con una reducción de la resistencia y de la reactancia ajustadas por altura, medidas mediante biomedanciometría eléctrica. Esto se traduce en una menor masa muscular y mayor componente de edema y, en consecuencia, menores cantidad y calidad musculares.
2. En pacientes con desnutrición relacionada con la enfermedad y diabetes mellitus tipo 2, se objetivó una disminución del índice de masa muscular y del grosor del músculo recto anterior del cuádriceps, con un incremento del índice de estructuras no musculares y no grasas, medidas mediante ecografía asistida por inteligencia artificial. Ello indica un menor componente de tejido contráctil, lo que se traduce en menor cantidad y calidad musculares.
3. La presencia de diabetes mellitus tipo 2, de complicaciones derivadas de la misma y un mayor tiempo de evolución de esta condición son factores de riesgo independientes para el desarrollo de dinapenia y de sarcopenia.
4. La existencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes en riesgo de desnutrición se relacionó con una peor adherencia a la ingesta calórico-proteica recomendada, resultando ser un factor de riesgo independiente para una adecuada adaptación a los requerimientos energéticos, lo que precisa de adaptaciones nutricionales específicas en este grupo de pacientes.
5. Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2 y un mayor tiempo de evolución se relacionaron con una menor adherencia a las recomendaciones a nivel energético y a una tendencia a una menor ingesta proteica. La presencia de complicaciones fue un factor de riesgo para la inadecuada adherencia a los requerimientos calóricos; la mayor duración de la diabetes es un factor de riesgo para una deficiente adaptación a los requerimientos proteicos.

6. La estrategia nutricional basada en la suplementación oral con una fórmula específica de diabetes, con o sin modificación del perfil proteico, permitió el aumento de la ingesta junto con una disminución del porcentaje de pacientes con dinapenia o con sarcopenia.
7. La suplementación nutricional con una fórmula específica de diabetes enriquecida con calcio β -hidroxi- β -metilbutirato, en comparación con aquella sin enriquecimiento, lograba una mejoría de parámetros de la arquitectura muscular determinados mediante ecografía nutricional asistida por la inteligencia artificial.
8. Existe una interrelación multifactorial entre la disfunción metabólica asociada a la diabetes, la desnutrición relacionada con la enfermedad y el deterioro muscular. Estos hallazgos respaldan el papel de las estrategias nutricionales específicas para mitigar la sarcopenia en pacientes con diabetes en riesgo de desnutrición.

Rendimiento Científico

9. RENDIMIENTO CIENTÍFICO

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

NACIONALES

- López Gómez J. J. et al. Presentación en formato poster en el 64 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición: “¿Influye la diabetes mellitus sobre la valoración morfofuncional (VMF) del paciente con desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE)?” (Barcelona, 18 al 20 de octubre de 2023).
- González Gutiérrez J. et al. Presentación como comunicación oral en el 34 Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición: “Relación entre Diabetes Mellitus y su duración, desnutrición relacionada con la enfermedad, parámetros morfofuncionales y sarcopenia” (Ávila, 3 y 4 de noviembre de 2023).
- Juez Rodríguez L. et al. Presentación en formato póster en el 34 Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición: “¿Es adecuada la ingesta dietética en el paciente con desnutrición relacionada con la enfermedad y diabetes mellitus?” (Ávila, 3 y 4 de noviembre de 2023).
- González Gutiérrez J. et al. Presentación en formato póster en el 35 Congreso de la Sociedad Española de Diabetes: “Relación entre diabetes mellitus, duración y complicaciones, con la evolución de la valoración morfofuncional en pacientes con desnutrición relacionada con la enfermedad” (Granada, 10 al 13 de abril de 2024).
- Pérez Mellen I. et al. Presentación en formato póster en el 39 Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo: “¿Influye la ingesta dietética sobre la presencia de sarcopenia en el paciente con desnutrición relacionada con la enfermedad?” (Palma de Mallorca, 15 al 17 de mayo de 2024).

- González Gutiérrez J. et al. Presentación en formato póster en el 65 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición: “¿Influye tener diabetes mellitus sobre el ajuste de la ingesta a requerimientos energético-proteicos en pacientes con desnutrición relacionada con la enfermedad?” (Oviedo, 16 al 18 de octubre de 2024).
- González Gutiérrez J. et al. Presentación como comunicación oral en el 35 Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición: “Papel de la ecografía muscular asistida por inteligencia artificial en la valoración de la calidad muscular en pacientes en riesgo de desnutrición” (Salamanca, 8 y 9 de noviembre de 2024).
- Pérez López P. et al. Presentación en formato póster en el 40 Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo: “Impacto del control glucémico y tipo de diabetes en la valoración nutricional de pacientes en riesgo de desnutrición relacionada con la enfermedad y sarcopenia” (Málaga, 23 al 25 de abril de 2025).
- González Gutiérrez J. et al. Presentación en formato de comunicación oral en el 36 Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición: “Impacto de un suplemento oral específico para diabetes enriquecido en Ca-HMB en pacientes con diabetes mellitus en riesgo de desnutrición” (Santander, 7 y 8 de noviembre de 2025).

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN

- Pérez-López P, González-Gutiérrez J, Estévez-Asensio L, Izaola-Jáuregui I, Primo-Martín D, Ramos-Bachiller B, et al. Impact of Diabetes Mellitus, Its Duration, and Associated Complications on Nutritional Intake in Patients at Risk of Malnutrition: A Focused Nutritional Assessment. *Diabetology*. 2 de octubre de 2025;6(10):108.
- López-Gómez JJ, González-Gutiérrez J, Pérez-López P, Izaola-Jauregui O, Cebriá Á, Estévez-Asensio L, et al. Effect of Calcium Hydroxy-Methyl-

Butyrate-Enriched Diabetes-Specific Oral Nutritional Supplementation on Patients with Heterogeneous Diabetes Mellitus Population with Disease Related Malnutrition Assessed with AI-Assisted Ultrasound Imaging. *Nutrients*. 13 de octubre de 2025;17(20):3208.

- López-Gómez JJ, González-Gutiérrez J, Izaola-Jauregui O, Cebriá Á, Estévez-Asensio L, Primo-Martín D, et al. Nutritional impact of leucine-enriched supplements: Evaluating protein type through artificial intelligence (AI)-augmented muscle ultrasonography in hypercaloric, hyperproteic support. *Clin Nutr ESPEN*. octubre de 2025;69:516-26.
- López-Gómez JJ, Estévez Asensio L, González Gutiérrez J, Cebriá Á, Izaola Jauregui O, Pérez López P, et al. Evaluation of Muscle Mass and Quality With an AI-Based Muscle Ultrasound Imaging System in Patients at Risk of Malnutrition. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2025;16(6):e70137.
- González-Gutiérrez J, López-Gómez JJ, Pérez-López P, Cebriá Á, Izaola-Jauregui O, Estévez-Asensio L, et al. Impact of diabetes and its complications on nutritional assessment in disease-related malnutrition: A cross-sectional study. *Endocrinol Diabetes Nutr*. diciembre de 2025;50:1720.

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

- Ponente de la Sesión Clínica en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valladolid: “Valoración nutricional integral en el paciente con diabetes mellitus” (Valladolid, 24 de octubre de 2025).

PREMIOS Y DISTINCIONES

- Premio Accésit en el Concurso de Premios de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid 2025, en la categoría Premio “Resurrección” Hospital Clínico Universitario de Valladolid en colaboración con del F. IECSCYL: “Influencia de la diabetes y sus complicaciones en la evaluación nutricional de la desnutrición relacionada con la enfermedad: Un estudio transversal”.

- Premio SENPE-Fundación SENPE 2025 a los seis mejores proyectos en investigación en nutrición clínica y básica liderados por investigadores jóvenes que pertenezcan a grupos de investigación consolidados: “Caracterización de la sarcopenia diabética como nueva complicación en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante técnicas de composición corporal y test de funcionalidad muscular”.
- Primer premio al mejor trabajo de investigación publicado Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición en su 6ª Edición (2025): “Evaluation of Muscle Mass and Quality With an AI-Based Muscle Ultrasound Imaging System in Patients at Risk of Malnutrition”.
- Premio accésit al mejor trabajo de investigación publicado Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición en su 6ª Edición (2025): “Relationship Between Oral Intake and Sarcopenia in Patients with Disease-Related Malnutrition”.

Bibliografía

10. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2025 Dec 8;49(Supplement_1):S1–5.
2. Diabetes [Internet]. [cited 2025 Jan 8]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
3. Diabetes [Internet]. [cited 2025 Jan 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
4. La diabetes en España y en el mundo, en datos y gráficos [Internet]. [cited 2025 Jan 8]. Available from: <https://www.epdata.es/datos/diabetes-espana-datos-graficos/472>
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2025 Dec 8;49(Supplement_1):S27–49.
6. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(Suppl 1):7–17.
7. Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Van Giau V. Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer’s Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 30;21(9):3165.
8. Peng Y, Yao S yu, Chen Q, Jin H, Du M qiao, Xue Y hui, et al. True or false? Alzheimer’s disease is type 3 diabetes: Evidences from bench to bedside. *Ageing Research Reviews*. 2024 Aug;99:102383.
9. Diabetes Type [Internet]. [cited 2025 Dec 14]. Available from: https://diabetesonthenet.com/wp-content/uploads/M4_Diabetes-Talk-different-types-FINAL-David-M-Jones.pdf
10. Seewoodhary J. Type 4 diabetes: a vision into precision medicine. *Practical Diabetes*. 2020;37(6):200–2.
11. Evans J. The long overdue classification of type 5 diabetes [Internet]. *Diabetes Voice*. 2025 [cited 2025 Dec 14]. Available from: <https://diabetesvoice.org/en/caring-for-diabetes/the-long-overdue-classification-of-type-5-diabetes/>
12. Diabetes tipo 5 [Internet]. Federación Internacional de Diabetes. [cited 2025 Dec 12]. Available from: <https://idf.org/es/about-diabetes/types-of-diabetes/type-5-diabetes/>
13. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 Feb;66(2):241–55.
14. Sami A, Javed A, Ozsahin DU, Ozsahin I, Muhammad K, Waheed Y. Genetics of diabetes and its complications: a comprehensive review. *Diabetol Metab Syndr*. 2025 Jun 2;17:185.

15. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care*. 1999 Oct 1;22(10):1698–702.
16. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Jan 9]. Available from: https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus?search=diabetes+mellitus+pathophysiology&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2#topicContent
17. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Jan 9]. Available from: https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=diabetes+mellitus+pathophysiology&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent
18. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med*. 2020 Oct 13;10(4):174–88.
19. Glucotoxicidad y lipotoxicidad: factores en la patogénesis y evolución de la diabetes tipo 2. *Revista médica de Chile*. 2001 Jun;129(6):671–9.
20. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275.
21. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia*. 2024;67(8):1455–79.
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2025 Dec 8;49(Supplement_1):S216–45.
23. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 1983 Jun 1;32(Supplement_2):64–78.
24. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2021 Jul 8;2021:1497449.
25. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2025 Dec 8;49(Supplement_1):S246–60.
26. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2025 Dec 8;49(Supplement_1):S261–76.
27. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 6. Glycemic Goals, Hypoglycemia, and Hyperglycemic Crises: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2025 Dec 8;49(Supplement_1):S132–49.

28. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2025 Dec 8;49(Supplement_1):S183–215.
29. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov;45(11):2753–86.
30. Ganesan K, Rana MBM, Sultan S. Oral Hypoglycemic Medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jan 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386/>
31. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2025 Dec 8;49(Supplement_1):S150–65.
32. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Jun 8;42(8):1593–603.
33. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition*. 2017 Feb 1;36(1):49–64.
34. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clinical Nutrition*. 2010 Apr;29(2):151–3.
35. J. Álvarez Hernández MPV M León Sanz, A García de Lorenzo, S Celaya Pérez, P García Lorda, K Araujo, B Sarto Guerri; on behalf of the PREDyCES® researches,. PREVALENCIA Y COSTES DE LA MALNUTRICIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS; ESTUDIO PREDyCES. *NUTRICION HOSPITALARIA*. 2012 Jul 1;(4):1049–59.
36. Ballesteros-Pomar MD, Blay Cortés G, Botella Romero F, Fernández García JM, Pita Gutiérrez F, Ramírez Arroyo V, et al. Continuidad asistencial en desnutrición relacionada con la enfermedad y tratamiento médico nutricional. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2022 Dec;69(10):897–909.
37. Skipper A, Ferguson M, Thompson K, Castellanos VH, Porcari J. Nutrition Screening Tools: An Analysis of the Evidence. *J Parenter Enteral Nutr*. 2012 May;36(3):292–8.
38. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, et al. Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients*. 2022 Jun 9;14(12):2392.
39. García Almeida JM, García García C, Vegas Aguilar IM, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. Morphofunctional assessment of patient nutritional status: a global approach. *Nutr Hosp* [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 15]; Available from: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/03378/show>
40. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, et al. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and

Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019 May 29;2019:3548284.

41. López-Gómez JJ, Izaola-Jauregui O, Almansa-Ruiz L, Jiménez-Sahagún R, Primo-Martín D, Pedraza-Hueso MI, et al. Use of Muscle Ultrasonography in Morphofunctional Assessment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Nutrients*. 2024 Mar 31;16(7):1021.
42. Sánchez Torralvo FJ, Porras N, Abuín Fernández J, García Torres F, Tapia MJ, Lima F, et al. Normative reference values for hand grip dynamometry in Spain. Association with lean mass. *Nutr Hosp [Internet]*. 2018 Jan 16 [cited 2025 Apr 18]; Available from: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/1052>
43. de Luis Román D, Gómez JC, García-Almeida JM, Vallo FG, Rolo GG, Gómez JLL, et al. Diabetic Sarcopenia. A proposed muscle screening protocol in people with diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(4):651–61.
44. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan;48(1):16–31.
45. López-Gómez JJ, Estévez-Asensio L, Cebriá Á, Izaola-Jauregui O, Pérez López P, González-Gutiérrez J, et al. Artificial Intelligence-Assisted Muscular Ultrasonography for Assessing Inflammation and Muscle Mass in Patients at Risk of Malnutrition. *Nutrients*. 2025 May 9;17(10):1620.
46. Rozynek M, Kucybała I, Urbanik A, Wojciechowski W. Use of artificial intelligence in the imaging of sarcopenia: A narrative review of current status and perspectives. *Nutrition*. 2021 Sep;89:111227.
47. Onishi S, Kuwahara T, Tajika M, Tanaka T, Yamada K, Shimizu M, et al. Artificial intelligence for body composition assessment focusing on sarcopenia. *Sci Rep*. 2025 Jan 8;15(1):1–9.
48. Bedrikovetski S, Seow W, Kroon HM, Traeger L, Moore JW, Sammour T. Artificial intelligence for body composition and sarcopenia evaluation on computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Radiology*. 2022 Apr;149:110218.
49. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Feb;10(1):207–17.
50. Omura T, Araki A. Skeletal muscle as a treatment target for older adults with diabetes mellitus: The importance of a multimodal intervention based on functional category. *Geriatrics Gerontology Int*. 2022 Feb;22(2):110–20.
51. Alejandro Sanz París JMG, Carmen Gómez Candela, Rosa Burgos, Ángela Martín, .. PREVALENCIA DE DESNUTRICIÓN EN ANCIANOS HOSPITALIZADOS CON DIABETES. *NUTRICION HOSPITALARIA*. 2013 May 1;3(3):592–9.
52. Sanz-París A, Martín-Palmero A, Gomez-Candela C, García-Almeida JM, Burgos-Pelaez R, Sanz-Arque A, et al. GLIM Criteria at Hospital Admission Predict 8-Year All-Cause Mortality in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Results From VIDA Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;44(8):1492–500.

53. Galeano-Fernández TF, Carretero-Gómez J, Vidal-Ríos AS, García-García GM, García-Carrasco C, Monreal-Periañez FJ, et al. Impact of diabetes, malnutrition and sarcopenia on the prognosis of patients admitted to internal medicine. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2023 Nov;223(9):523–31.
54. Alabadi B, Civera M, De La Rosa A, Martínez-Hervas S, Gomez-Cabrera MC, Real JT. Frailty Is Associated with Oxidative Stress in Older Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2021 Nov 9;13(11):3983.
55. Dent E, Wright ORL, Woo J, Hoogendijk EO. Malnutrition in older adults. *The Lancet*. 2023 Mar;401(10380):951–66.
56. Rajamanickam A, Munisankar S, Dolla CK, Thiruvengadam K, Babu S. Impact of malnutrition on systemic immune and metabolic profiles in type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2020 Nov 12;20:168.
57. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, Scott D. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Jul 8;12:1057–72.
58. Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, Ricci M, Hernández-Negrín H, Mancebo-Sevilla JJ, et al. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Patients with Frailty and/or Sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul 16;19(14):8677.
59. De Luis Román D, Garrachón Vallo F, Carretero Gómez J, López Gómez JJ, Tarazona Santabalbina FJ, Guzmán Rolo G, et al. Decreased muscle mass in type-2 diabetes. A hidden comorbidity to consider. *Nutr Hosp [Internet]*. 2023 [cited 2025 May 4]; Available from: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/04468/show>
60. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):513–37.
61. Keramidaki K, Tsagari A, Hiona M, Risvas G. Osteosarcopenic obesity, the coexistence of osteoporosis, sarcopenia and obesity and consequences in the quality of life in older adults ≥365 years-old in Greece. *JFSF*. 2019 Dec 1;91–101.
62. Santilli V. Clinical definition of sarcopenia. *ccmbm [Internet]*. 2014 [cited 2023 Jul 1]; Available from: <http://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=d72823d3ad9c0d17bdc17462dd840eaf>
63. Roh E, Choi KM. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. *Front Endocrinol*. 2020 May 21;11:332.
64. Supriya R, Singh KP, Gao Y, Gu Y, Baker JS. Effect of Exercise on Secondary Sarcopenia: A Comprehensive Literature Review. *Biology (Basel)*. 2021 Dec 30;11(1):51.
65. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*. 2021 Jan 9;13(1):183.
66. Lopez-Pedrosa JM, Camprubi-Robles M, Guzman-Rolo G, Lopez-Gonzalez A, Garcia-Almeida JM, Sanz-Paris A, et al. The Vicious Cycle of Type 2 Diabetes Mellitus and Skeletal Muscle Atrophy: Clinical, Biochemical, and Nutritional Bases. *Nutrients*. 2024 Jan 4;16(1):172.

67. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Nishiguchi S, Higuchi K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Jun 25;48(2):156.
68. Pár A, Hegyi JP, Vánca S, Pár G. [Sarcopenia - 2021: Pathophysiology, diagnosis, therapy]. *Orv Hetil*. 2021 Jan 3;162(1):3–12.
69. Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front Endocrinol*. 2020 Aug 25;11:568.
70. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022;15(3):321–35.
71. Spanoudaki M, Giaginis C, Mentzelou M, Bisbinas A, Solovos E, Papadopoulos K, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity and Osteoarthritis: A Discussion among Muscles, Fat, Bones, and Aging. *Life*. 2023 May 24;13(6):1242.
72. Kumari M, Khanna A. Prevalence of Sarcopenic Obesity in Various Comorbidities, Diagnostic Markers, and Therapeutic Approaches: A Review. *Ann Geriatr Med Res*. 2022 Dec 31;26(4):296–308.
73. López-Gómez JJ, Izaola-Jauregui O, Primo-Martín D, Torres-Torres B, Gómez-Hoyos E, Ortolá-Buigues A, et al. Effect of Two Meal Replacement strategies on Cardiovascular Risk Parameters in Advanced Age Patients with Obesity and Osteoarthritis. *Nutrients*. 2020 Apr 1;12(4):976.
74. Sieber CC. Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jun;31(6):793–8.
75. García Almeida JM, Laínez López M, Burgos Peláez R, Matía Martín P, Palma Milla S, Sanz Paris A, et al. Malnutrition management of hospitalized patients with diabetes/hyperglycemia and sarcopenia. *Nutr Hosp* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 10]; Available from: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/04507/show>
76. Matsuura S, Shibasaki K, Uchida R, Imai Y, Mukoyama T, Shibata S, et al. Sarcopenia is associated with the Geriatric Nutritional Risk Index in elderly patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *J of Diabetes Invest*. 2022 Aug;13(8):1366–73.
77. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013 Aug;14(8):531–2.
78. Won CW. Management of Sarcopenia in Primary Care Settings. *Korean J Fam Med*. 2023 Mar;44(2):71–5.
79. Nasso R, D’Errico A, Motti ML, Masullo M, Arcone R. Dietary Protein and Physical Exercise for the Treatment of Sarcopenia. *Clin Pract*. 2024 Jul 25;14(4):1451–67.
80. Cacciatore S, Calvani R, Esposito I, Massaro C, Gava G, Picca A, et al. Emerging Targets and Treatments for Sarcopenia: A Narrative Review. *Nutrients*. 2024 Sep 27;16(19):3271.
81. Shen Y, Shi Q, Nong K, Li S, Yue J, Huang J, et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023 Apr 14;14(3):1199–211.

82. Purnamasari D, Tetraswi EN, Kartiko GJ, Astrella C, Husam K, Laksmi PW. Sarcopenia and Chronic Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Rev Diabet Stud*. 2022 Sep 30;18(3):157–65.
83. Andreo-López MC, Zarco-Martín MT, Contreras-Bolívar V, Fernández-Soto ML. Prevalence of Sarcopenia and Dynapenia and Related Clinical Outcomes in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2023 Jan;15(23):4914.
84. Tamura Y, Omura T, Toyoshima K, Araki A. Nutrition Management in Older Adults with Diabetes: A Review on the Importance of Shifting Prevention Strategies from Metabolic Syndrome to Frailty. *Nutrients*. 2020 Nov 1;12(11):3367.
85. Casals C, Suárez-Cadenas E, Estébanez Carvajal FM, Aguilar Trujillo MP, Jiménez Arcos MM, Vázquez Sánchez MÁ. Relación entre calidad de vida, actividad física, alimentación y control glucémico con la sarcopenia de adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2. *Nutrición Hospitalaria*. 2017 Oct;34(5):1198–204.
86. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):10–47.
87. Kim EH, Kim HK, Lee MJ, Bae SJ, Kim KW, Choe J. Association between type 2 diabetes and skeletal muscle quality assessed by abdominal computed tomography scan. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2022 May;38(4):e3513.
88. Hong S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Shin H, Ryu S. Relative muscle mass and the risk of incident type 2 diabetes: A cohort study. Shimosawa T, editor. *PLoS ONE*. 2017 Nov 30;12(11):e0188650.
89. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Sep;96(9):2898–903.
90. Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Research Reviews*. 2012 Apr;11(2):278–96.
91. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2016 Feb 1;35(1):18–26.
92. Sanz-Paris A, Álvarez Hernández J, Ballesteros-Pomar MD, Botella-Romero F, León-Sanz M, Martín-Palmero Á, et al. Evidence-based recommendations and expert consensus on enteral nutrition in the adult patient with diabetes mellitus or hyperglycemia. *Nutrition*. 2017 Sep;41:58–67.
93. Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Crockett R, Wang XH. The Effect of Diabetes-Specific Enteral Nutrition Formula on Cardiometabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2019 Aug 15;11(8):1905.

94. Pantanetti P, Cangelosi G, Sguanci M, Morales Palomares S, Nguyen CTT, Morresi G, et al. Glycemic Control in Diabetic Patients Receiving a Diabetes-Specific Nutritional Enteral Formula: A Case Series in Home Care Settings. *Nutrients*. 2024 Aug 7;16(16):2602.
95. Li N, Chen S, He Y, Chen Y, Duan X, He W, et al. Effects of oral supplementation of β -hydroxy- β -methylbutyrate on muscle mass and strength in individuals over the age of 50: a meta-analysis. *Front Nutr* [Internet]. 2025 Apr 3 [cited 2025 Dec 29];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2025.1522287/full>
96. Abdi Dezfouli R, Zargar Balajam N, Heshmat R, Shafiee G. The efficacy of Sarcomeal® oral supplementation plus vitamin D3 on muscle parameters, metabolic factors, and quality of life in diabetic sarcopenia: a randomized controlled clinical trial. *Aging Clin Exp Res*. 2025;37(1):81.