UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

¨HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y EL GRADO DE SARCOPENIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA¨

Requisito previo para optar por el Título de Médico:

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Sacón Ayerbe, Camila Salomé

Tutora: Md. Esp. Cevallos Teneda, Andrea Carolina

Ambato – Ecuador

Mayo, 2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de Tutora del proyecto de investigación sobre el tema:

¨**HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y EL GRADO DE SARCOPENIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**¨ desarrollado por Sacón Ayerbe, Camila Salomé, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Mayo 2024

LA TUTORA

Firmado electrónicamente por:
ANDREA CAROLINA CEVALLOS TENEDA

Md. Esp. Cevallos Teneda, Andrea Carolina

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el presente trabajo de investigación: ¨**HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y EL GRADO DE SARCOPENIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**¨, como también sus contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de autoría y completa responsabilidad del compareciente como autor de este trabajo de titulación, que se han obtenido en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, Mayo 2024

LA AUTORA



Sacón Ayerbe, Camila Salomé

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Cevallos Teneda, Andrea Carolina con Cédula: 1804488797 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación ¨**HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y EL GRADO DE SARCOPENIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**¨, autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Mayo 2024

Firmado electrónicamente por:
ANDREA CAROLINA
CEVALLOS TENEDA

Md. Esp. Cevallos Teneda, Andrea Carolina

C.C.: 1804488797

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Sacón Ayerbe, Camila Salomé con Cédula: 1805112628 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación ¨**HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y EL GRADO DE SARCOPENIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**¨, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Mayo 2024



Sacón Ayerbe, Camila Salomé

C.C.: 1805112628

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban en el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: ¨**HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y EL GRADO DE SARCOPENIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**¨, de Sacón Ayerbe, Camila Salomé, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Mayo 2024

Para su constancia firma

_____

PRESIDENTE/A

_____ _____

1er Vocal 2do Vocal

www.cienciadigitaleditorial.com

Certificado Nº: 1318

El, Dr.C. Efraín Velasteguí López. PhD. Director y editor de la revista electrónica "**Anatomía Digital**", (ISSN 2697-3391) alojada en http://www.anatomiadigital.org

ACREDITA QUE:

El artículo **"Hemoglobina glicosilada y el grado de sarcopenia: una revisión sistemática"** evaluado por pares ciegos (doble-blind), que consta de 20 páginas en formato PDF, cuyos autores son: Camila Salomé Sacón-Ayerbe., & Andrea Carolina Cevallos-Teneda., ha sido aceptado para su publicación en el Vol 6 Num 3.3. **Medicina Preventiva,** de Setiembre 2023.

http://www.anatomiadigital.org

Lo que se hace constar en Ambato 1 de septiembre de 2023

El Director

Fdo.: Efraín Velasteguí López

Ambato - Ecuador
099 823 5485
publicaciones@cienciadigital.org

Para verificar la validez del certificado ingrese a:
www.cienciadigitaleditorial.com/búsqueda o escanee el código QR

DEDICATORIA

Con mucho amor dedico el presente trabajo de titulación a mis padres Darwin Julio y Cristina Paola quienes me han brindado apoyo incondicional para alcanzar un escalón más en mi formación profesional.

A mi hermana Karla Paola, mi compañera de aventuras, sus palabras de aliento y consejos han sido mi salvaguarda emocional en los momentos de incertidumbre.

A mi Jordy Steven, quien con su amor me ayudo a afrontar las adversidades y levantarme después de mis tropiezos.

Sacón Ayerbe, Camila Salomé

AGRADECIMIENTO

Agradezco en primer lugar a Dios quien, con su bendición, ha sido el faro que guía mis pasos en los momentos de desasosiego y con su infinita sabiduría ha delineado el camino que hoy me permite titularme como médico.

A mis padres, que día a día se esfuerzan para que cumpla mis sueños, motivándome a vencer mis temores y mejorar mis habilidades.

A mi hermana, por ser mi compañera y confidente, por velar siempre por mi bienestar y anteponer mis anhelos en todas las circunstancias.

A mi querido Jordy, quien se mantuvo a mi lado durante estos años de formación, brindándome su amor y apoyo incondicional.

A los demás miembros de mi familia, que me han impartido sus experiencias y conocimientos, su cariño permanece latente en mi corazón.

A mis amigos, con quienes hemos compartido momentos invaluables recorriendo aulas y pasillos de hospitales.

A mis docentes y en particular a mi tutora de tesis, Md. Esp. Andrea Cevallos, quien me guio en este proceso para consolidar mis conocimientos y plasmarlos en este documento.

A la Universidad Técnica de Ambato que me abrió sus puertas para estudiar en la prestigiosa Facultad de Ciencias de la Salud.

Sacón Ayerbe, Camila Salomé

B. CONTENIDOS

CAPÍTULO I. ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN

"Hemoglobina glicosilada y el grado de sarcopenia: una revisión sistemática"

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo II (DM2) y la sarcopenia son condiciones que presentan una alta prevalencia y complicaciones significativas, lo que las convierte en importantes problemas de salud pública. Este estudio se basa en una revisión sistemática de 12 artículos científicos originales publicados entre enero de 2019 y junio de 2023, enfocados en la relación entre DM2 y sarcopenia. Los hallazgos indican una prevalencia creciente de sarcopenia en pacientes con DM2, especialmente cuando el control glicémico es inadecuado. Se observó que niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) superiores a 8,5% se asocian con un mayor riesgo de desarrollar sarcopenia. Los estudios analizados también sugieren que el tratamiento más efectivo para mitigar la sarcopenia es una combinación de ejercicios de resistencia y asesoramiento nutricional. Aunque la HbA1c es un indicador útil para el monitoreo del control glicémico, no refleja las fluctuaciones diarias en los niveles de glucosa, que también son un factor importante en el desarrollo de la sarcopenia. La revisión concluye que un diagnóstico temprano y una intervención multidisciplinaria son cruciales para prevenir y tratar la sarcopenia en pacientes con DM2.

Área de estudio general: Salud

Área de estudio específica: Medicina General

Tipo de estudio: Artículos originales

PALABRAS CLAVES: DIABETES TIPO II, HEMOGLOBINA GLICOSILADA, RIESGO, SARCOPENIA, PREVALENCIA, TRATAMIENTO.

ABSTRACT

Type II diabetes mellitus (DM2) and sarcopenia are conditions with high prevalence and significant complications, making them important public health problems. This study is based on a systematic review of 12 original scientific articles published between January 2019 and June 2023, focusing on the relationship between DM2 and sarcopenia. The findings indicate an increasing prevalence of sarcopenia in patients with DM2, especially when glycemic control is inadequate. It was observed that glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels above 8.5% are associated with an increased risk of developing sarcopenia. The studies reviewed also suggest that the most effective treatment to mitigate sarcopenia is a combination of endurance exercise and nutritional counseling. Although HbA1c is a useful indicator for monitoring glycemic control, it does not reflect daily fluctuations in glucose levels, which are also an important factor in the development of sarcopenia. The review concludes that early diagnosis and multidisciplinary intervention are crucial to prevent and treat sarcopenia in patients with DM2.

KEYWORDS: TYPE II DIABETES, GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN, RISK, SARCOPENIA, PREVALENCE, TREATMENT

Introducción

La diabetes mellitus tipo II la cual es un estado de hiperglicemia crónica desarrollada a partir de la pérdida gradual de la liberación de insulina por las células β del páncreas asociada a cambios fisiopatológicos propios de la resistencia a la insulina y del síndrome metabólico; su alta prevalencia y complicaciones biopsicosociales catalogan a esta patología como un problema de salud pública. Las complicaciones crónicas macro y microvasculares conllevan a la afectación de órganos diana como es el corazón, cerebro, ojos y riñones (1).

El valor de HbA1C ≥6,5% constituye un criterio diagnóstico para diabetes mellitus en pacientes sin hemoglobinopatías o condiciones específicas como terapia con eritropoyetina, hemodiálisis, embarazo, enfermedad renal crónica en etapa terminal, transfusión sanguínea reciente o pérdida de sangre. La hemoglobina glicosilada es un biomarcador que se produce mediante una reacción de cetoamina entre el aminoácido N-terminal de la cadena β de la hemoglobina y la glucosa, por lo que refleja la glicemia media en un período de 8-12 semanas (1).

La actualización 2023 del control glicémico de la American Diabetes Association (ADA) recomienda el uso de esta prueba durante la valoración inicial y en las evaluaciones médicas posteriores para evaluar el control glicémico por su fuerte valor predictivo de complicaciones microvasculares. En pacientes de edad avanzada que presentan diabetes mellitus tipo II de larga data el objetivo clínico de HbA1C es <7% sin hipoglicemias significativas o efectos adversos al tratamiento (1).

Más de 400 millones de individuos padecen el grave problema de salud pública que supone la diabetes de tipo II. Este trastorno metabólico conduce progresivamente a complicaciones crónicas micro – macrovasculares y neuropáticas asociadas al 8.4% de la mortalidad mundial (2).

Las alteraciones metabólicas inducidas por la diabetes mellitus aceleran el deterioro muscular en pacientes relativamente jóvenes, presentándose 2 variantes como el fenotipo anoréxico desnutrido por pérdida de peso significativa, este fenotipo debuta sarcopenia como un síntoma desencadenado por el síndrome de emaciación. Por el contrario, varios pacientes presentan obesidad sarcopénica desencadenada por el incremento en el volumen de grasa intramuscular y visceral que exacerban la

resistencia a la insulina, el metabolismo desfavorable y alteran el rendimiento muscular (3).

La inclinación al sedentarismo en paralelo con el consumo de alimentos procesados altos en carbohidratos son los principales factores vinculados al aumento exponencial de la prevalencia de pacientes diabéticos en todo el mundo, que se espera que alcance los 629 millones en 2045. El inicio temprano de la diabetes desencadena complicaciones que aumentan su morbimortalidad en pacientes relativamente jóvenes que presentan varias limitaciones, comparados con los individuos del mismo grupo etario sin diabetes (2).

La detección temprana de la diabetes mellitus seguido por el control glucémico adecuado, retrasan la aparición de lesiones microvasculares asociadas, por lo que se promueve la sospecha clínica en pacientes con factores de riesgo para posteriormente complementar el diagnostico con la utilización de exámenes de laboratorio que confirmen el estado hiperglucémico (1).

La ADA en su actualización 2023 reafirma los criterios ya conoconos para la identificación de diabetes mellitus mediante la medición de glucosa en sangre y los valores de HbA1c. Aun cuando el examen estándar de oro es la prueba de tolerancia a la glucosa, se ha popularizado la medición de HbA1c por su rapidez, accesibilidad y eficacia en la valoración de las condiciones fisiológicas y farmacológicas del paciente en un periodo de 8 – 12 semanas. Además, los niveles de HbA1c reflejan la progresión de las lesiones microvasculares diabéticas. Se recomienda el objetivo glicémico de HbA1c para adultos (mujeres no embarazadas) de <7% (53 mmol/mol), en pacientes con expectativa de vida corta o que los daños del tratamiento son mayores que los beneficios (hipoglicemia refractaria a la polifarmacia o comorbilidades de base) se acepta objetivos menos estrictos como HbA1c <8% (64 mmol/mol), para reducir complicaciones microvasculares en pacientes con diagnóstico temprano (1).

La sarcopenia se definió como la insuficiencia muscular caracterizada por el deterioro o disminución de la masa muscular que evidencia descenso de la fuerza y rendimiento físico, usualmente esta patología se relaciona con el envejecimiento, sin embargo, la evidencia actual sugiere que estos procesos degenerativos inician alrededor de los 40 años en individuos relativamente sanos. Varias organizaciones internacionales como

el European Working Group on Sarcopenia (EWGSOP) y el Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) han enfatizado la importancia de la detección y manejo temprano de la sarcopenia por la carga personal, económica y social, así como el aumento de la morbimortalidad asociada en adultos de edad media. Las pruebas complementarias necesarias para establecer el diagnóstico de sarcopenia no están disponibles en todos los entornos clínicos por lo que siempre debe mantenerse la sospecha clínica en los pacientes con diabetes mellitus de larga evolución sin un control adecuado (3,5).

En dependencia del factor desencadenante de la sarcopenia, esta se puede clasificar como primaria o secundaria. Se cataloga como primaria cuando se relaciona con procesos inherentes al envejecimiento que reflejan pérdida de masa muscular progresiva y lineal, a diferencia de la sarcopenia secundaria que es de carácter progresivo, pero no lineal, puesto que el deterioro muscular se precipita y se magnifica con la evolución desfavorable de la patología orgánica, otros factores implicados son la falta de actividad física en pacientes sometidos a inmovilizaciones o déficit energético/proteico. A diferencia de otras causas de atrofia muscular, la sarcopenia está desencadenada por factores consubstanciales de la función musculoesquelética como la disminución de hormonas anabólicas, síntesis proteica o reducción de unidades motoras (4,6).

Liyu Feng et al. realizó un metaanálisis que recopilo 45 estudios en diferentes países del mundo obteniendo como resultado que la prevalencia combinada de sarcopenia en pacientes diabéticos ≥ 60 años fue del 18%, este estudio denota variaciones en la prevalencia estimada en dependencia de valores empleados para establecer el diagnóstico de sarcopenia, esta patología fue más prevalente en hombres (20%, comparado con mujeres diabéticas con una prevalencia de 0.17% (7).

Objetivos

Objetivo General:

Efectuar una revisión sistemática sobre la correlación clínica de la hemoglobina glicosilada y el grado de sarcopenia en pacientes con diabetes mellitus tipo II para su correcto diagnóstico y manejo en nuestro medio.

Objetivos específicos:

- Explicitar la prevalencia y la relación clínica de la diabetes mellitus y el desarrollo de sarcopenia, en pacientes con diabetes mellitus tipo II para identificar alteraciones metabólicas asociadas.
- Identificar el valor de hemoglobina glicosilada que se relaciona con la sarcopenia en pacientes con diabetes mellitus tipo II y su utilidad clínica para un manejo temprano.
- Establecer recomendaciones preventivas aplicables a los pacientes con diabetes mellitus tipo II para evitar el desarrollo de sarcopenia precoz.

Metodología

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos para elaborar esta revisión bibliográfica relevancia clínica y científica en bibliotecas digitales de recopilación mundial como UpToDate, Elsevier, Springer Link y la Biblioteca Nacional de Medicina en EE. UU (Pubmed) y en una fuente de búsqueda regional como la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Además, se utilizó la plataforma de búsqueda Google Scholar. Se emplearon términos mesh como: diabetes tipo II, hemoglobina glicosilada, riesgo, sarcopenia, prevalencia y tratamiento.

Estrategia de Búsqueda

Se buscó artículos científicos de literatura gris como revisiones sistemáticas, guías de aplicación clínica como EWGSOP y AWGS publicados entre enero 2019 y junio 2023 para elaborar la introducción y el marco teórico de esta revisión. Los artículos usados para elaborar los resultados y la discusión son publicaciones originales de alta calidad científica como ensayos aleatorizados y estudios cohorte de los últimos 5 años publicados en idioma inglés. Se comprobó la confiabilidad de los artículos científicos mediante el portal Scimago Journal & Country Rank (SJR), solo se incluyó publicaciones de revistas académicas con cuartil 1-2.

Se excluyó las publicaciones divulgadas en años anteriores a enero 2019, así como estudios científicos realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo I y diabetes gestacional, publicaciones de revistas cuartil 3-4.

Método de Selección

Luego de seleccionar los artículos científicos que cumplieron con los criterios de inclusión, se realizó una lectura exhaustiva de las publicaciones para identificar datos importantes que brindaran información para lograr los objetivos propuestos en la revisión bibliográfica. Se agrupó las publicaciones según la información obtenida utilizando una tabla dinámica de Microsoft Excel

Se identificaron inicialmente 66 artículos que cumplían con los criterios de búsqueda, después de clasificarlos y ordenarlos según su relevancia clínica, se eliminó 10 artículos duplicados, se procedió a la revisión de los resultados y conclusiones de cada una de las publicaciones excluyendo 15 artículos porque los datos propuestos no eran concluyentes y 29 publicaciones porque no cumplían con el nivel de confiabilidad Q1 – Q2 según el portal SJR, obteniendo como muestra final 12 publicaciones.

Resultados

Esta revisión finalmente incluyó 12 artículos que se relacionan con los objetivos mencionados:

Tabla 1

Principales resultados de los estudios clínicos incluidos en esta revisión bibliográfica.

Autor	Muestra	Resultados	SJR
Foon Yin Fung, Yi Ling Eileen Koh, Raúl Malhotra, Truls Ostbye ,Ping Yein Lee ,Sazlina Shariff Ghazali yNgiap Chuan Tan	*387*	*La muestra estudiada de pacientes con diabetes mellitus tipo II obtuvo como resultado: 30% adultos mayores con presarcopenia, 24% con sarcopenia y 4% con sarcopenia grave.*	*Q1*

Autor	Muestra	Resultados	SJR
Mengzhao Cui, MD, Xiaokun Gang, PhD, Gang Wang, MD, Xianchao Xiao, PhD, Zhuo Li, PhD, Zongmiao Jiang, MD, and Guixia Wang, PhD∗	*132*	*La prevalencia de sarcopenia fue del 27,6 % en paciente con 10 años de evolución de diabetes, 21,8 % en pacientes de 10-20 años y 52,6 %con más de 20 años de evolución respectivamente*	*Q1*
Mauren M. de Freitas a, Vanessa L.P. de Oliveira a, Thaiciane Grassi b, Kamila Valduga c, Maria Elisa P. Miller d, Renata A. Schuchmann e, Karen L.A. Souza e, Mirela J. de Azevedo a, Luciana V. Viana a, Tatiana P. de Paula	*242*	*Prevalencia global de sarcopenia en ancianos diabéticos fue del 21%*	*Q2*
Yu-Shun Qiao, Yin-He Chai, Hong-Jian Gong, Zhiyessova Zhuldyz, Coen D. A. Stehouwer, Jian-Bo Zhou, and Rafael Simó	*16 metanaly sis*	*Los niveles altos de HbA1c, la prediabetes, la diabetes y las complicaciones de la diabetes se asociaron con un mayor riesgo de sarcopenia.*	*Q1*
Yuxi Lin, Yongze Zhang, Ximei Shen, Lingning H uang, Sunjie Yan	*482*	*Los pacientes con sarcopenia incidente tienen una mala regulación de la glucosa y una secreción insuficiente de insulina*	*Q1*
Ken Sugimoto, † Yasuharu Tabara, † Hiroshi Ikegami, Yasunori Takata, Kei Kamide, Tome Ikezoe, Eri	*2067*	*La frecuencia de sarcopenia aumentó linealmente con el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c), particularmente en individuos delgados (HbA1c <6,5 %, 7,0 %,*	*Q1*

Autor	Muestra	Resultados	SJR
Kiyoshige, Yukako Makutani, Hiroshi Onuma, Yasuyuki Gondo, Kazunori Ikebe, Noriaki Ichihashi, Tadao Tsuboyama, Fumihiko Matsuda, Katsuhiko Kohara, Mai Kabayama, Masahiro Fukuda, Tomohiro Katsuya, Haruhiko Osawa, Yoshihisa Hiromine, and Hiromi Rakugi.		*≥6,5 % y <7,0 %: 18,5 %; HbA1c ≥7,0 % y <8,0 %: 20,3 %; HbA1c ≥8,0%: 26,7%).*	
Noriko Ogama, Takashi Sakurai *,Shuji Kawashima ,Takahisa Tanikawa, Haruhiko Tokuda, Shosuke Satake, Hisayuki Miura, Atsuya Shimizu, Manabu Kokubo, Shumpei Niida, Kenji Toba, Hiroyuki Umegaki and Masafumi Kuzuya.		*Los niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) están asociados de forma directa con la calidad y fuerza muscular, así como con el rendimiento físico. Los pacientes con niveles de HbA1c superiores a 7% presentan mayor deterioro muscular.*	*Q1*
Ching-Jen Chang, Chih-Hsueh Lin, Hui-Min Hsieh, Wen-Yann Lo, Yen-Hsun Lai, Li-Ning Peng, Liang-Kung Chen	*180*	*Los niveles más altos de HbA1c y la función renal más deficiente se asociaron significativamente con un estado de albuminuria más grave.*	*Q2*
Lin-Chien Chan RD, Yun Chin Yang RD, Hsu-Chen Lin RD,	*1292*	*Con asesoramiento nutricional más frecuente, hubo un menor riesgo de sarcopenia; el cociente de*	*Q1*

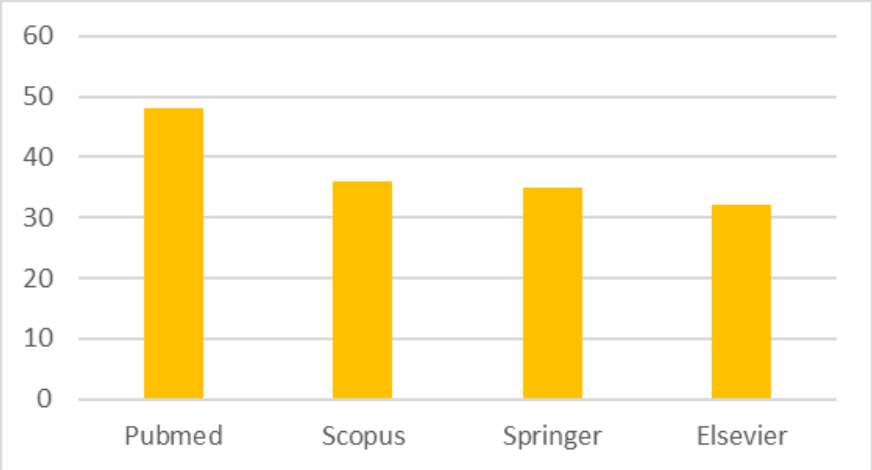
Autor	Muestra	Resultados	SJR
L. Wahlqvist MD, Yi-Jen Hung MD Meei-Shyuan Lee RD, DPH		*probabilidades ajustado fue de 0,51 para ≥ 3 veces/2 años en comparación con ningún asesoramiento.*	
Chun-Wei Li, Kang Yu, Ng Shyh-Chang, Guo-Xun Li, Ling-Juan Jiang, Song-Lin Yu, Long-Yu Xu, Rong-Ji Liu, Zi-Jian Guo, Hai-Yan Xie, Rong-Rong Li 1, Jie Ying 1, Kang Li, Dong-Jing Li	*56*	*Los niveles altos del inductor débil de la apoptosis similar al factor de necrosis tumoral (TWEAK) estuvieron asociados a 4 veces mayor riesgo de sarcopenia.*	*Q2*
Leocadio Rodriguez-Mañas, Olga Laosa, Bruno Vellas, Giuseppe Paolisso, Eva Topinkova, Juan Oliva-Moreno, Isabelle Bourdel-Marchasson, Mikel Izquierdo, Kerry Hood, Andrej Zeyfang, Giovanni Gambassi, Mirko Petrovic, Tim C Hardman, Mark J Kelson, Ivan Bautmans, Gabor Abellan, Michelangela Barbieri, Luz M Peña-Longobardo, Sophie C Regueme, Riccardo Calvani, Stefanie De Buyser, Alan J Sinclair	*964*	*El programa de intervención multimodal que incluía ejercicios de resistencia con aumento progresivo de la intensidad durante 16 semanas + 7 sesiones educativas sobre la nutrición en pacientes diabéticos + capacitaciones sobre la atención diabética optima, fue evaluado durante 12 meses en varios entornos clínicos en diferentes países europeos obteniendo como resultado una mejora clínicamente relevante y rentable en el estado funcional de participantes mayores frágiles y prefrágiles con diabetes mellitus tipo 2.*	*Q1*

Autor	Muestra	Resultados	SJR
Anna K Jansson, Li X Chan, David R Lubans, Mitch J Duncan, Ronald C Plotnikoff	*26 metanalisis*	*El entrenamiento de resistencia se dio como resultado el aumento de la fuerza muscular que condujo a mayores reducciones en la HbA1c*	*Q1*

Se recopilaron 12 estudios sobre la relación de la sarcopenia y la diabetes mellitus tipo II, 3 de estas publicaciones reflejaron datos interesantes sobre la prevalencia en la muestra estudiada, además Foon Yin Fung en su estudio demostró la prevalencia de los subtipos de sarcopenia en dependencia de la severidad siendo catalogada como presarcopenia, sacopenia y sarcopenia grave, Mengzhao Cui et al demostró la prevalencia según los años de progresión de la patología. Yuxi Lin identificó como factor de riesgo para el desarrollo de sarcopenia el inadecuado control glicémico y la insuficiente secreción de insulina. 4 estudios clínicos asociaron los valores de hemoglobina glicosilada con la progresión de la sarcopenia, Ching-Jen Chang menciona que los niveles de HbA1c >7 se relacionan con el deterioro muscular, Ken Sugimoto avanzó más en los resultados de su estudio detallando un aumento directamente proporcional entre el aumento del valor de HbA1c y el aumento de la prevalencia. En cuanto al tratamiento las intervenciones con ejercicios de resistencia y fuerza muscular fueron las más efectivas acompañadas de asesoramiento nutricional mejorando los estados de fragilidad asociados.

Figura 1

Cantidad de artículos empleados según la base de datos.



Si se calcula por años de publicación, queda claro que en 2020 hubo más publicaciones en Pubmed y luego en Scopus. La diabetes tipo 2 es una de las enfermedades crónicas más comunes en el mundo y es más común en las regiones de Asia y el Pacífico, razón por la cual la mayoría de los artículos publicados se escriben en estos países.

Discusión

Los pacientes con diabetes mellitus desarrollan sarcopenia secundaria mediada por el estado hiperglicémico al que se añaden procesos neurodegenerativos propios de la inflamación crónica y la resistencia a la insulina, estos procesos fisiopatológicos interfieren en el catabolismo y anabolismo proteico normal disminuyendo el número de fibras musculares oxidativas tipo I y aumentando la cantidad de fibras glucolíticas tipo II (3). La resistencia a la insulina actúa mediante 2 mecanismos paralelos, la disminución de la síntesis proteica y el aumento del catabolismo de proteínas desencadenando la deficiencia muscular progresiva. El estado inflamatorio crónico mediado por el aumento de citocinas proinflamatorias y el factor de necrosis tumoral-α conducen a la apoptosis celular y destrucción muscular precoz (8).

Otro mecanismo importante es el depósito de productos de glicación que ocasionan estrés oxidativo afectando la fuerza y ritmo de contracción muscular, sin embargo, el factor más importante para el desarrollo de sarcopenia es el deficiente reclutamiento de capilares encargado de la nutrición durante el ejercicio físico. En pacientes no diabéticos en rango de edad similar a la población estudiada la prevalencia de sarcopenia es baja por lo que se sospecha que la hiperglicemia y en particular la resistencia a la insulina son factores detonantes del deterioro muscular (8). El tratamiento con antidiabéticos tiene repercusión adicional en el desarrollo de sarcopenia, se conoce que el uso de sulfonilureas y especialmente de insulina disminuye el riesgo de sarcopenia por su mecanismo de acción que mejora la síntesis proteica e inhibe la gluconeogénesis (9).

El adecuado control glicémico retrasa el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, sin embargo, la progresión natural de la enfermedad de larga data ocasiona lesiones orgánicas, por lo que con mayor frecuencia se sospecha de complicaciones como la sarcopenia en pacientes >60 años, en los cuales se asocia el

deterioro muscular inherente al envejecimiento. Un estudio transversal realizado en China incluyó 132 pacientes para evaluar la distribución del género de los pacientes con sarcopenia, de los cuales el 28,8% de la muestra fue diagnosticado con esta patología, se observó un ligero aumento de la prevalencia en el sexo masculino siendo de 35,6% comparado con el sexo femenina que fue del 23,3%. Estos datos difieren con varios estudios analizados que refieren prevalencia de sarcopenia similar independientemente del género, por lo que se requiere de una muestra mayor para establecer una correlación clínica adecuada (9).

Foon Yin Fung et al. realizó un estudio científico sobre la prevalencia de sarcopenia en 387 pacientes de 60 a 89 años diagnosticados con DM2 durante al menos un año en tratamiento dietético o farmacológico aplicando los criterios diagnósticos definidos por el AWGS (índice de musculo esquelético <7 kg/m2 en hombres y <5,7 kg/mg en mujeres y fuerza muscular <26 kg en hombres y <18 kg en mujeres en prueba de agarre, o rendimiento físico disminuido en la prueba de velocidad de marcha de 6 metros ≤ 0,8 m/s). Además, se estimó el grado de sarcopenia utilizando los criterios de EWGSOP. Este estudio evidenció que la prevalencia de sarcopenia fue del 27,4%, de los cuales el 30,5% padecían presarcopenia y el 3,9% presentaron sarcopenia grave (10). Otro estudio elaborado por Mauren M. de Freitas evaluó la prevalencia de sarcopenia en 242 pacientes de nacionalidad brasileña con edad media de 68,3 ± 5,6 años, se comparó los criterios diagnósticos de EWGSOP 2010 y 2018, obteniendo como resultado que los criterios establecidos en año 2018 son más precisos para el diagnóstico de sarcopenia correspondiendo al 7% de la población estudiada, únicamente el 3% de los pacientes presenta características clínicas que cumplen los criterios 2010 y 2018, además refleja el aumento de la prevalencia en mujeres siendo del 88%. Esta publicación dilucida mayormente la realidad latinoamericana que los estudios que se han llevado a cabo es países asiáticos por las diferencias metabólicas inherentes a la raza (11).

El fenotipo actual de la diabetes mellitus tipo II afecta a pacientes cada vez más jóvenes por lo que es importante identificar complicaciones como la sarcopenia inclusive en pacientes <50 años, sin embargo, no se identifican estudios actualizados que reflejen estos datos, por lo que no se conoce de forma exacta la prevalencia de esta patología en la población productiva. Sin embargo, Mengzhao Cui et al. menciona que la

prevalencia de sarcopenia difiere según el tiempo de evolución de la DM2, de los pacientes con <10 años de progresión de esta patología tuvieron una prevalencia de 27,6%, se esperaría que la población con 10 a 20 años de diabetes tuviera mayor prevalencia que la población mencionada anteriormente, sin embargo, el estudio refleja una disminución en este dato siendo del 21,8%. Los pacientes con >20 años de enfermedad corresponden al 52,6% de la población estudiada diagnosticada con sarcopenia (9).

Yu-Shun Qiao y colaboradores realizaron un metaanálisis de 59 artículos llegando a la conclusión que la población <60 años posee riesgo aumentado de padecer sarcopenia, incluso en el estadio prediabético especialmente cuando se asocia a baja masa muscular y disminución de la fuerza de larga data (12).

Como se ha mencionado en el texto introductorio la hemoglobina glicosilada refleja el control glicémico en un período máximo de 12 semanas siendo utilizado para valorar la adherencia al tratamiento, varios estudios mencionan que valores altos de hemoglobina glicosilada se correlacionan con mayor riesgo de lesiones microvasculares. Yuxi Lin et al. indicó en su estudio cohorte como la fluctuación de glucosa en sangre es el primer factor relacionado con el desarrollo de sarcopenia, especialmente las variaciones de la curva de glucosa en sangre como es la hipoglicemia en ayunas seguida por hiperglicemia 2 horas posteriores a la ingesta, además se demostró que los pacientes con sarcopenia tenían valores de HbA1c ≥8,5 y secreción insuficiente de péptido C por bajos niveles de insulina endógena (8).

Ken Sugimoto et al. menciona en su estudio multicéntrico realizado en pacientes >40 años con DM2 estable que la frecuencia de sarcopenia aumenta linealmente según los niveles de HbA1c, el 2% de los pacientes diagnosticados con sarcopenia presentaron niveles de hemoglobina glicosilada <6,5%, el 7,3% tuvieron niveles de HbA1c entre 6,5 a 7%, 7,5% de los pacientes con deterioro muscular tuvieron valores entre 7 a 8% y finalmente el 10% de la población estudiada con sarcopenia presentó niveles superiores al 8%. Además, se sugiere un efecto aditivo del índice de masa corporal asociado a los niveles HbA1c y la sarcopenia, el riesgo de padecer esta patología se duplica en pacientes delgados y con bajos índices de masa magra (13). Estos valores son reforzados por el estudio realizado por Lin-Chien Chan et al. en 1164 pacientes

evidenciando que los pacientes con hemoglobina glicosilada >8,5% presentan riesgo aumentado deterioro muscular y sarcopenia (14).

Los niveles de hemoglobina glicosilada superiores al objetivo establecido por la ADA se asocian con mayor riesgo de sarcopenia, sin embargo, estos no reflejan adecuadamente la concentración media de glucosa durante el día y el riesgo de hipoglicemia. Noriko Ogama et al. realizó un estudio clínico en 69 pacientes diabéticos para valorar las fluctuaciones de glucosa en pacientes diabéticos que padecían sarcopenia, demostró que los pacientes con deterioro muscular presentaban mayores fluctuaciones de glucosa comparados con el grupo control de pacientes diabéticos sin sarcopenia, evidencia que el pico glicémico se presentaba 2 horas posteriores al desayuno en los pacientes que cumplían los tres criterios de la AWGS, en paralelo los pacientes que presentaron valores de fuerza de prensión por debajo del rango de normalidad mostraron el nivel más alto de hiperglicemia antes del almuerzo, en paralelo los pacientes con velocidad de marcha lenta mostraron niveles elevados de glucosa antes de la cena (14).

Ching-Jen et al. identificó en su estudio clínico que los niveles altos de HbA1c en pacientes con sarcopenia se asocian a función renal deficiente por lo que siempre debe mantenerse la sospecha clínica y evaluar el grado de albuminuria y sus posibles complicaciones (15).

Una vez establecida la importancia del diagnóstico clínico de sarcopenia en los pacientes con diabetes mellitus tipo II con control glicémico desfavorable, es fundamental conocer el manejo adecuado de estos pacientes, Lin-Chien Chan et al. realizó un estudio de cohorte transversal para conocer los requerimientos nutricionales de 1164 pacientes diabéticos de 45 a 90 años con sarcopenia diagnosticada según los criterios EWGSOP. El control del peso fue uno de los parámetros fundamentales, los pacientes diabéticos tienden a presentar perdida rápida de peso lo que afecta la cantidad de masa muscular y grasa, algunos medicamentos antidiabéticos como las meglitinidas, tiazolidinedionas, sulfonilureas e insulina aumentan el peso corporal con su consumo crónico, otros medicamentos como la metformina o la semaglutida no presentan este efecto. La reducción del 5-10% del peso habitual mejora el control glicémico, disminuye la resistencia a la insulina, los procesos inflamatorio y riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que el estudio recomienda el seguimiento continuo

especialmente en pacientes con IMC >24 kg/m2, puesto que >3 sesiones nutricionales durante 1 año (16).

Otro estudio implementó un programa intensivo de cambios en el estilo de vida en 2911 diabéticos >60 años durante 12 semanas que incluyó un programa nutricional y ejercicios de resistencia personalizada. Las intervenciones nutricionales contenían estándares específicos de energía total: 30 Kcal/kg/día; proteína total: 1,5 g/kg/día con 75% de proteína de calidad alta y el consumo de un suplemento proteico reforzado diluido en 150 –200 ml de agua consumido 2 veces al día, la primera juntamente con el desayuno y la segunda posterior al entrenamiento de resistencia. El entrenamiento físico se constituyó por 5 minutos de calentamiento seguido por 20 minutos de entrenamiento de fuerza muscular (utilizando mancuernas o sacos de arena para ejercitar brazos y piernas) y finalmente 5 minutos de marcha lenta, este set de ejercicios se realizó 3 veces por semana. En paralelo este estudio valoró factores proinflamatorios circulantes como TWEAK, TNF-α e IL-18 que disminuyeron significativamente con la implementación de este programa, inclusive restaurándose valores normales, demostrando el que cambiar el estilo de vida además de mejorar el estado físico y aumentar el tono muscular, atenúan el estado proinflamatorio crónico de los pacientes diabéticos que promueve la sarcopenia (17).

En pacientes >70 años se implementaron sesiones de ejercicios de fuerza durante 45 minutos 2 veces por semana considerando el 40-80% del peso máximo de carga con el objetivo de que los pacientes pudieran realizar 2 a 3 series de 8 a 10 repeticiones involucrando principalmente los músculos de las extremidades inferiores. Comparado con el estudio referenciado anteriormente, este estudio informó el seguimiento a las 10, 26 y 54 semanas posteriores al inicio del tratamiento demostrando aumento en el tono muscular, sin embargo, por el periodo corto de tiempo en que se realizó el estudio no se obtuvieron variables medibles, sin embargo, los participantes refirieron aumento de su vitalidad y desempeño diario (18, 19).

Conclusiones

En conclusión, la sarcopenia es una patología más prevalente en pacientes diabéticos por el deterioro oxidativo iniciado por la resistencia a la insulina prolongada que desencadena procesos fisiopatológicos que disminuyen la cantidad y calidad del músculo esquelético. Esta revisión ha identificado que los valores de hemoglobina

glicosilada >8,5 se asocian con el desarrollo de sarcopenia, por el indicativo de control glicémico inadecuado durante un tiempo prolongado, sin embargo, la hemoglobina glicosilada no refleja las fluctuaciones diarias del valor de glicemia que se consideró uno de los procesos más importantes para el desarrollo de sarcopenia (1,3,5).

La atrofia muscular es altamente reversible y la función física se puede restaurar mediante rehabilitación musculoesquelética. Por tanto, un diagnóstico oportuno conduce a una intervención médica para recuperar la fuerza y el tono muscular. La alta prevalencia de diabetes hace que sea valioso realizar pruebas de detección de sarcopenia que comienza en la mediana edad. Una mejor prevención y tratamiento de la diabetes en etapa temprana evitará el desarrollo de sarcopenia y sus complicaciones. (1,3,6).

El personal de salud siempre debe mantener la sospecha clínica de sarcopenia en pacientes diabéticos en edades tempranas por el inicio de la degeneración muscular a partir de los 40 años, pese a que, en los adultos mayores de 60 años, la sarcopenia se asocia a procesos propios del envejecimiento se ha demostrado que su prevalencia es mayor en pacientes diabéticos comparado con pares del mismo grupo etario (10,13,14).

La sarcopenia es una patología reversible por lo que es primordial que se inicie el tratamiento clínico incluso antes de establecer el diagnostico utilizando los criterios internacionales. El tratamiento de primera línea es el ejercicio físico y modificaciones nutricionales que pueden ser aplicadas individualmente según los requerimientos inherentes al individuo, se recalca la importancia del seguimiento clínico para verificar las metas de cumplimiento y mejorar la calidad muscular (19).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bauer, J., Morley, J. E., Schols, A. M. W. J., Ferrucci, L., Cruz-Jentoft, A. J., Dent, E., Baracos, V. E., Crawford, J. A., Doehner, W., Heymsfield, S. B., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lainscak, M., Landi, F., Laviano, A., Mancuso, M., Muscaritoli, M., Prado, C. M., Strasser, F., … Anker, S. D. (2019). Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *10*(5), 956–961. https://doi.org/10.1002/JCSM.12483
2. Chan, L. C., Yang, Y. C., Lin, H. C., Wahlqvist, M. L., Hung, Y. J., & Lee, M. S. (2021). Nutrition counseling is associated with less sarcopenia in diabetes: A cross-sectional and retrospective cohort study. *Nutrition*, *91–92*, 111269. https://doi.org/10.1016/J.NUT.2021.111269
3. Chang, C. J., Lin, C. H., Hsieh, H. M., Lo, W. Y., Lai, Y. H., Peng, L. N., & Chen, L. K. (2021). Risk of sarcopenia among older persons with Type 2 diabetes mellitus with different status of albuminuria: A dose-responsive association. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *95*. https://doi.org/10.1016/J.ARCHGER.2021.104338
4. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Bautmans, I., Baeyens, J. P., Cesari, M., … Schols, J. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, *48*(1), 16. https://doi.org/10.1093/AGEING/AFY169
5. Cui, M., Gang, X., Wang, G., Xiao, X., Li, Z., Jiang, Z., & Wang, G. (2020). A cross-sectional study: Associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. *Medicine*, *99*(2). https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018708
6. de Freitas, M. M., de Oliveira, V. L. P., Grassi, T., Valduga, K., Miller, M. E. P., Schuchmann, R. A., Souza, K. L. A., de Azevedo, M. J., Viana, L. V., & de Paula, T. P. (2020). Difference in sarcopenia prevalence and associated factors according to 2010 and 2018 European consensus (EWGSOP) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental Gerontology*, *132*, 110835. https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2020.110835
7. Elsayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. Lou, Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C., & Gabbay, R. A. (2023). 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, *46*(Supplement_1), S97–S110. https://doi.org/10.2337/DC23-S006
8. Feng, L., Gao, Q., Hu, K., Wu, M., Wang, Z., Chen, F., Mei, F., Zhao, L., & Ma, B. (2022). Prevalence and Risk Factors of Sarcopenia in Patients With Diabetes: A Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *107*(5), 1470–1483. https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAB884
9. Fung, F. Y., Koh, Y. L. E., Malhotra, R., Ostbye, T., Lee, P. Y., Shariff Ghazali, S., & Tan, N. C. (2019). Prevalence of and factors associated with sarcopenia among multi-ethnic ambulatory older Asians with type 2 diabetes mellitus in a primary care

setting. *BMC Geriatrics*, *19*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/S12877-019-1137-8/TABLES/3

10. Jansson, A. K., Chan, L. X., Lubans, D. R., Duncan, M. J., & Plotnikoff, R. C. (2022). Effect of resistance training on HbA1c in adults with type 2 diabetes mellitus and the moderating effect of changes in muscular strength: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, *10*(2). https://doi.org/10.1136/BMJDRC-2021-002595
11. Li, C. wei, Yu, K., Shyh-Chang, N., Li, G. xun, Jiang, L. juan, Yu, S. lin, Xu, L. yu, Liu, R. ji, Guo, Z. jian, Xie, H. yan, Li, R. rong, Ying, J., Li, K., & Li, D. jing. (2019). Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *10*(3), 586. https://doi.org/10.1002/JCSM.12417
12. Lin, Y., Zhang, Y., Shen, X., Huang, L., & Yan, S. (2021). Influence of glucose, insulin fluctuation, and glycosylated hemoglobin on the outcome of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, *35*(6), 107926. https://doi.org/10.1016/J.JDIACOMP.2021.107926
13. Nanayakkara, N., Curtis, A. J., Heritier, S., Gadowski, A. M., Pavkov, M. E., Kenealy, T., Owens, D. R., Thomas, R. L., Song, S., Wong, J., Chan, J. C. N., Luk, A. O. Y., Penno, G., Ji, L., Mohan, V., Amutha, A., Romero-Aroca, P., Gasevic, D., Magliano, D. J., … Zoungas, S. (2021). Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*, *64*(2), 275–287. https://doi.org/10.1007/S00125-020-05319-W/FIGURES/3
14. Ogama, N., Sakurai, T., Kawashima, S., Tanikawa, T., Tokuda, H., Satake, S., Miura, H., Shimizu, A., Kokubo, M., Niida, S., Toba, K., Umegaki, H., & Kuzuya, M. (2019). Association of Glucose Fluctuations with Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Medicine 2019, Vol. 8, Page 319*, *8*(3), 319. https://doi.org/10.3390/JCM8030319
15. Qiao, Y. S., Chai, Y. H., Gong, H. J., Zhuldyz, Z., Stehouwer, C. D. A., Zhou, J. B., & Simó, R. (2021). The Association Between Diabetes Mellitus and Risk of Sarcopenia: Accumulated Evidences From Observational Studies. *Frontiers in Endocrinology*, *12*. https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.782391/FULL
16. Rodriguez-Mañas, L., Laosa, O., Vellas, B., Paolisso, G., Topinkova, E., Oliva-Moreno, J., Bourdel-Marchasson, I., Izquierdo, M., Hood, K., Zeyfang, A., Gambassi, G., Petrovic, M., Hardman, T. C., Kelson, M. J., Bautmans, I., Abellan, G., Barbieri, M., Peña-Longobardo, L. M., Regueme, S. C., … Sinclair, A. J. (2019). Effectiveness of a multimodal intervention in functionally impaired older people with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *10*(4), 721–733. https://doi.org/10.1002/JCSM.12432
17. Sinclair, A. J., & Abdelhafiz, A. H. (2023). Metabolic Impact of Frailty Changes Diabetes Trajectory. *Metabolites 2023, Vol. 13, Page 295*, *13*(2), 295. https://doi.org/10.3390/METABO13020295
18. Sugimoto, K., Tabara, Y., Ikegami, H., Takata, Y., Kamide, K., Ikezoe, T., Kiyoshige, E., Makutani, Y., Onuma, H., Gondo, Y., Ikebe, K., Ichihashi, N., Tsuboyama, T., Matsuda, F., Kohara, K., Kabayama, M., Fukuda, M., Katsuya, T., Osawa, H., … Rakugi, H. (2019). Hyperglycemia in non-obese patients with type 2

diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, *10*(6), 1471. https://doi.org/10.1111/JDI.13070

19. Wiedmer, P., Jung, T., Castro, J. P., Pomatto, L. C. D., Sun, P. Y., Davies, K. J. A., & Grune, T. (2021). Sarcopenia – Molecular mechanisms and open questions. *Ageing Research Reviews*, *65*, 101200. https://doi.org/10.1016/J.ARR.2020.101200