Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 60 Nº 3 Septiembre-diciembre de 2026: 194-209 ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

REVISIÓN

Farmacoterapia antidiabética y músculo esquelético en diabetes mellitus tipo 2: revisión de alcance con implicancias para la prescripción de ejercicio de fuerza

Antidiabetic pharmacotherapy and skeletal muscle in type 2 diabetes mellitus: a scoping review with implications for resistance exercise prescription

Luz María Trujillo[1,2], Astrid von Oetinger G[1,3,] Néstor Soto[4], Valentina Valenzuela[5]

RESUMEN

Introducción: en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el músculo esquelético puede verse afectado tanto por la enfermedad como por la farmacoterapia antidiabética. Dado que la masa y la función muscular cumplen un papel clave en la homeostasis glucémica y en la capacidad funcional, resulta relevante comprender cómo las distintas clases de fármacos antidiabéticos podrían relacionarse con la salud muscular.

Objetivos: sintetizar la evidencia disponible sobre la relación entre la farmacoterapia antidiabética y el músculo esquelético en personas con DM2, y discutir sus implicancias para la prescripción de ejercicio de fuerza.

Materiales y métodos: se realizó una revisión de alcance para mapear la evidencia sobre la asociación entre las distintas clases de fármacos antidiabéticos y las variables relacionadas con la masa, la fuerza y la función muscular en personas con DM2. La búsqueda se efectuó en seis bases de datos electrónicas, considerando publicaciones entre enero de 2014 y marzo de 2026. Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones narrativas centradas en mecanismos fisiopatológicos o farmacológicos que evaluaban fármacos antidiabéticos en relación con desenlaces musculares relevantes.

Resultados: se incluyeron 23 estudios. La evidencia disponible sugiere que las sulfonilureas y los inhibidores de SGLT2 podrían asociarse con parámetros musculares menos favorables o con mayor riesgo de sarcopenia en determinados contextos clínicos. En contraste, metformina, insulina, inhibidores de DPP-4 y terapias incretínicas mostraron resultados más heterogéneos, con posibles asociaciones favorables en algunos estudios, aunque no consistentes entre ellos. En el caso de los agonistas del receptor de GLP-1, la reducción de peso observada durante el tratamiento podría incluir también disminución de la masa magra, lo que resalta la importancia de estrategias complementarias de preservación muscular.

Conclusiones: la salud muscular debería incorporarse en la evaluación integral del tratamiento de la DM2. La evidencia actual sugiere que la clase farmacológica utilizada podría relacionarse de manera diferencial con el músculo esquelético; sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos. En este contexto, la prescripción individualizada de ejercicio de fuerza emerge como una estrategia complementaria potencialmente relevante para preservar la masa y la función muscular durante el tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: *in type 2 diabetes mellitus (T2DM), skeletal muscle may be affected both by the disease itself and by antidiabetic pharmacotherapy. Because muscle mass and function play a central role in glycemic homeostasis and functional capacity, it is important to understand how different classes of antidiabetic drugs may be associated with muscle health.*

Objectives: *to synthesize the available evidence on the relationship between antidiabetic pharmacotherapy and skeletal muscle in people with T2DM, and to discuss its implications for resistance exercise prescription.*

Materials and methods: *a scoping review was conducted to map the evidence on the association between different classes of antidiabetic drugs and outcomes related to muscle mass, strength, and function in people with T2DM. Searches were performed in six electronic databases, considering publications between January 2014 and March 2026. Original studies, systematic reviews, meta-analyses, and narrative reviews focused on pathophysiological or pharmacological mechanisms were included when they evaluated antidiabetic drugs in relation to relevant muscle-related outcomes.*

Results: *a total of 23 studies were included. The available evidence suggests that sulfonylureas and SGLT2 inhibitors may be associated with less favorable muscle-related outcomes or a higher risk of sarcopenia in specific clinical contexts. In contrast, metformin, insulin, DPP-4 inhibitors, and incretin-based therapies showed more heterogeneous findings, with potentially favorable associations in some studies, although results were not consistent across them. For GLP-1 receptor agonists, treatment-related weight loss may also involve reductions in lean mass, highlighting the relevance of complementary strategies aimed at preserving skeletal muscle.*

Conclusions: *muscle health should be incorporated into the comprehensive management of T2DM. Current evidence suggests that antidiabetic drug class may be differentially associated with skeletal muscle; however, these findings should be interpreted with caution because of the heterogeneity of the included studies. In this context, individualized resistance exercise prescription may represent a relevant complementary strategy to preserve muscle mass and function during treatment.*

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2; sarcopenia; músculo esquelético; farmacoterapia antidiabética; ejercicio de fuerza.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (194-209)

Key words: *type 2 diabetes mellitus; sarcopenia; skeletal muscle; antidiabetic pharmacotherapy; resistance exercise.*

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (194-209)

[1] Centro de Estudios del Movimiento Humano, Escuela de Kinesiología, Facultad de Odontología y Salud, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile
[2] Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Américas, Santiago, Chile
[3] Universidad Autónoma, Santiago, Chile
[4] Unidad de Endocrinología y Diabetes, Hospital San Borja-Arriarán, Santiago, Chile
[5] Estudiante de Medicina, Casa Central, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile

Contacto de la autora: Astrid von Oetinger G
E-mail: luzmariatrujillo.aga@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 20/4/2026
Fecha de trabajo aceptado: 18/6/2026

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Según estimaciones recientes, esta condición afecta a una proporción creciente de la población y representa una carga sustancial para los sistemas de salud, tanto por su alta prevalencia como por sus complicaciones crónicas[1-3]. En la región de las Américas, la DM2 concentra la mayor parte de los casos de DM y su frecuencia continúa en aumento, en estrecha relación con la transición demográfica, la urbanización y la creciente prevalencia de obesidad e inactividad física[1,2].

Este escenario resulta especialmente preocupante si se considera que el sobrepeso, la obesidad y la inactividad física se encuentran entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2. En las Américas, la prevalencia de sobrepeso alcanza niveles particularmente elevados, mientras que la insuficiente actividad física en adolescentes y adultos contribuye a mantener una alta carga futura de esta enfermedad[1,4,5]. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 reportó una prevalencia de DM del 12,3%, situando al país entre aquellos con mayor frecuencia de esta condición en la región[4,5].

Aunque la terapia con insulina continúa siendo esencial en el tratamiento de la DM1, en la DM2 la oferta terapéutica ha aumentado de manera considerable e incluye múltiples clases de fármacos antidiabéticos orales e inyectables, además de la propia insulina[6]. En esta línea, las recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA) señalan para la mayoría de las personas con DM2 una meta de hemoglobina glicosilada (HbA1c) <7%, en el contexto de un manejo integral que combine farmacoterapia antidiabética, modificaciones del estilo de vida y educación para el autocuidado[6]. En consecuencia, una proporción importante de personas con DM2 estará expuesta a la farmacoterapia antidiabética durante gran parte de su vida e incluso a esquemas de polifarmacia.

Paralelamente, el aumento sostenido de la esperanza de vida ha modificado el perfil epidemiológico mundial. En 2020, el número de personas mayores de 65 años alcanzó cifras históricas y se proyecta que continúe creciendo de manera acelerada en las próximas décadas[7]. Si bien este fenómeno representa un logro sanitario y social, también implica enfrentar con mayor frecuencia los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, particularmente aquellos que afectan al músculo esquelético[8].

A partir de la adultez media se observa una pérdida progresiva y generalizada de la masa muscular, la cual se acentúa con el avance de la edad y se acompaña de deterioro en la fuerza y en la función física[8-10]. Este proceso se relaciona con múltiples mecanismos, entre ellos, disminución de la síntesis proteica muscular, alteraciones hormonales, acumulación de lípidos intramusculares, aumento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y reducción del número de células satélite. A ello se suman factores no modificables, como la genética, el sexo y el envejecimiento biológico, así como factores modificables, como la baja actividad física, la alimentación inadecuada y los trastornos del sueño[10,11].

En este contexto, la sarcopenia ha sido reconocida como una condición caracterizada por la disminución progresiva de la masa y función muscular, incluyendo fuerza y/o rendimiento físico, con consecuencias relevantes sobre la movilidad, la autonomía y la salud metabólica[9,10]. Su presencia adquiere especial importancia en personas con

DM2, ya que esta población presenta un mayor riesgo de desarrollar sarcopenia en comparación con las personas sin DM[12]. Dado que el músculo esquelético constituye el principal sitio de captación de glucosa mediada por insulina, su compromiso no solo afecta la capacidad funcional, sino que también puede agravar la alteración metabólica característica de la enfermedad[12-14].

En la evaluación de la salud muscular resulta importante distinguir entre distintos componentes. El músculo esquelético corresponde al tejido contráctil encargado de la movilidad, la fuerza y una parte relevante de la captación periférica de glucosa. La masa magra y la masa libre de grasa son indicadores de composición corporal relacionados, aunque no equivalentes de manera estricta, a la masa muscular, ya que pueden incluir otros compartimentos corporales no grasos. Por su parte, la sarcopenia implica no solo disminución de la masa muscular, sino también compromiso de la fuerza y/o del rendimiento físico. Además, la calidad muscular, entendida como la capacidad funcional del músculo en relación con su tamaño y composición, ha cobrado creciente relevancia en la DM2, especialmente por la infiltración grasa intramuscular o mioesteatosis, que puede afectar la función muscular aun cuando la masa muscular total no se encuentre marcadamente reducida[13,14].

Diversas revisiones sistemáticas demostraron que alcanzar los niveles recomendados de actividad física, especialmente con ejercicio de fuerza, se asocia con beneficios sobre la masa muscular, la fuerza y el rendimiento físico en personas mayores[13,15]. En personas con DM2, este tipo de ejercicio también ha demostrado efectos favorables sobre la fuerza, el tamaño y la calidad muscular. Aunque la evidencia sobre intervenciones nutricionales es menos concluyente, algunos estudios respaldan el papel de patrones dietéticos saludables, con adecuada ingesta de proteínas, vitamina D, antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados, como parte de una estrategia integral de preservación muscular[14,16].

Más allá de las intervenciones sobre el estilo de vida, las personas con DM2 disponen de diversas opciones farmacológicas para el control de la glucosa, cuyos mecanismos de acción podrían relacionarse de manera diferencial con el tejido muscular esquelético y, por tanto, con el riesgo de sarcopenia. Esta complejidad obliga a considerar las características clínicas de cada paciente, en un contexto en el que distintas asociaciones científicas recomiendan iniciar farmacoterapia antidiabética desde el momento del diagnóstico, en paralelo con las modificaciones del estilo de vida[2,5,6]. En Centro y Sudamérica, los fármacos antidiabéticos más frecuentemente prescritos incluyen metformina, sulfonilureas, inhibidores de DPP-4 (iDPP-4), agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1), inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) e insulina[17].

Aunque la evidencia sobre la farmacoterapia antidiabética ha aumentado considerablemente en relación con el control glucémico y los beneficios cardiovasculares, renales y metabólicos, su posible relación con la salud muscular ha recibido una atención menos integrada. Este aspecto representa una brecha relevante, considerando que las personas con DM2 suelen presentar envejecimiento, obesidad, fragilidad, pérdida de capacidad funcional y mayor riesgo de sarcopenia de manera concomitante. En este contexto, sintetizar la evidencia disponible sobre fármacos antidiabéticos y músculo esquelético permite abordar un vacío crítico entre el manejo metabólico de la DM2 y la preservación de la función muscular, aportando además elementos para orientar el monitoreo clínico y la prescripción individualizada de ejercicio de fuerza.

En este escenario, resulta clínicamente relevante comprender cómo la farmacoterapia antidiabética podría relacionarse con la salud muscular en personas con DM2. Por ello, el objetivo de la presente revisión de alcance fue sintetizar la evidencia disponible sobre la relación entre la farmacoterapia antidiabética y el músculo esquelético en personas con DM2, particularmente en desenlaces vinculados con la masa muscular, la fuerza, la función física y la sarcopenia, y discutir sus implicancias clínicas para la prescripción individualizada de ejercicio de fuerza.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó una revisión de alcance (*scoping review*) con el objetivo de mapear, describir y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la relación entre la farmacoterapia antidiabética utilizada en el tratamiento de la DM2 y el músculo esquelético, con especial énfasis en variables relacionadas con la masa muscular, la fuerza muscular, la función física, la composición corporal y la sarcopenia.

Para su desarrollo se consideró el marco metodológico propuesto por Levac et al.[18] y se siguieron las directrices de reporte para revisiones de alcance PRISMA-ScR[19].

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en seis bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus, Cochrane Reviews, EBSCO, ScienceDirect y Web of Science. Se consideraron publicaciones entre enero de 2014 y marzo de 2026, restringidas a estudios en humanos. La estrategia de búsqueda incluyó términos MeSH y palabras clave relacionadas con sarcopenia, masa muscular esquelética, fuerza muscular, función muscular, masa magra y distintos grupos farmacológicos utilizados en DM2, entre ellos sulfonilureas, metformina, insulina, iDPP-4, arGLP-1 e iSGLT2.

A modo de ejemplo, para PubMed se utilizó una combinación de términos como la siguiente: *("type 2 diabetes mellitus" OR "T2DM")* AND *("sarcopenia" OR "skeletal muscle" OR "muscle mass" OR "muscle strength" OR "muscle function" OR "lean mass")* AND *("antidiabetic drugs" OR "glucose-lowering drugs" OR "metformin" OR "sulfonylureas" OR "insulin" OR "DPP-4 inhibitors" OR "GLP-1 receptor agonists" OR "SGLT2 inhibitors")*.

Esta estrategia fue adaptada según los descriptores, operadores booleanos y características específicas de cada base de datos.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, revisiones narrativas centradas en mecanismos fisiopatológicos o farmacológicos, y estudios que abordaran la relación entre los fármacos antidiabéticos y los desenlaces vinculados con la masa muscular, la fuerza muscular, la composición corporal, la función física, el rendimiento funcional o la sarcopenia. Se consideraron artículos que evaluaran, directa o indirectamente, el músculo esquelético en el contexto de DM2 o de fármacos utilizados habitualmente en su tratamiento.

Se excluyeron artículos duplicados, editoriales, cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios sin acceso a texto completo y publicaciones que no abordaran desenlaces musculares o mecanismos relevantes para la salud muscular.

Los hallazgos se organizaron y sintetizaron de forma narrativa, agrupando la evidencia de acuerdo con la clase farmacológica analizada. Para facilitar la interpretación de los resultados, los estudios incluidos se clasificaron según su diseño y tipo de evidencia, diferenciando entre estudios clínicos, estudios observacionales, estudios prospectivos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, revisiones narrativas centradas en mecanismos fisiopatológicos o farmacológicos, y evidencia preclínica o basada en mecanismos de acción farmacológica en el tejido muscular. Esta distinción se consideró durante la síntesis narrativa, con el fin de evitar que los hallazgos provenientes de evidencia preclínica, fisiopatológica o farmacológica fueran interpretados como evidencia clínica directa. Las revisiones narrativas centradas en mecanismos fisiopatológicos o farmacológicos se emplearon como apoyo conceptual, pero no se interpretaron como evidencia clínica directa.

Selección de estudios y extracción de datos

El proceso de revisión contempló las etapas habituales de una revisión de alcance: formulación de la pregunta de investigación, identificación de los estudios potencialmente relevantes, selección según los criterios de elegibilidad, extracción de la información y síntesis de los hallazgos. La selección de estudios se realizó de manera independiente por dos revisores, quienes evaluaron títulos, resúmenes y textos completos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

Para apoyar la identificación y contraste de evidencia relevante se utilizó la plataforma Consensus como herramienta complementaria. Las discrepancias entre los revisores se discutieron y resolvieron mediante consenso; cuando no se alcanzó un acuerdo inicial, los estudios se reevaluaron conjuntamente hasta lograr una decisión consensuada. Finalmente, se incluyeron 23 artículos en la revisión

De cada estudio se extrajo información relativa al autor y al año de publicación, diseño del estudio, tipo de evidencia, características de la población o modelo evaluado, clase farmacológica o fármaco analizado, duración del tratamiento o seguimiento, desenlaces musculares considerados y principales hallazgos relacionados con la masa muscular, la fuerza muscular, la composición corporal, el rendimiento físico, la función muscular y/o sarcopenia.

Dado el carácter exploratorio de la revisión de alcance y la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos, en términos de diseños, poblaciones, clases farmacológicas, duración del tratamiento, desenlaces musculares y métodos de medición, no se realizó un metaanálisis estadístico formal. En su lugar, se optó por una síntesis narrativa agrupada por clase farmacológica, orientada a mapear la evidencia disponible, identificar tendencias generales y reconocer vacíos de conocimiento.

Síntesis de la evidencia y evaluación metodológica

Considerando la heterogeneidad de los diseños incluidos en la revisión, se realizó además una valoración crítica exploratoria de la calidad metodológica y de potenciales fuentes de sesgo de los estudios seleccionados. Para ello, se utilizó como referencia la estructura de dominios propuesta por la herramienta Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0), reconociendo que esta herramienta fue diseñada principalmente para ensayos clínicos aleatorizados.

Por lo tanto, en estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, revisiones narrativas centradas en mecanismos fisiopatológicos o farmacológicos u otros diseños, esta evaluación se empleó únicamente como una aproximación general para orientar la interpretación de los hallazgos, y no como una evaluación formal plenamente equivalente entre diseños. Los resultados de esta valoración se presentan en la Figura 1.

Artículo	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Perna S.[45]	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢	🔴
Rizzo MR. (A)[21]	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Men P.[42]	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Xia C.[36]	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Pan R.[37]	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Zhang S.[38]	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Ferrari U.[33]	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Bouchi R.[34]	🔴	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴
Sugimoto MD.[35]	🔴	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴
Lee CG. (A)[24]	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Lee CG. (B)[25]	🔴	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴
Aghili R.[26]	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢	🔴
Sexton P.[27]	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢	🔴
Koshizaka M.[28]	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Kulkarni A.[29]	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Mele A.[20]	🔴	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴
Rizzo MR. (B)[41]	🔴	🟡	🟢	🟢	🟢	🔴
Ishii S.[22]	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢	🔴
Tricario D.[23]	🔴	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡
Pallardo LF.[19]	🔴	🟡	🟢	🔴	🟡	🔴
Karlsson HKR.[31]	🔴	🟢	🟡	🟢	🟢	🟡
Abdulla H.[32]	🔴	🟡	🟡	🔴	🔴	🔴
Rossi G.[50]	🔴	🔴	🟡	🟡	🟡	🔴

🟢	Bajo riesgo
🟡	Algunas preocupaciones
🔴	Alto riesgo

D1	Proceso de aleatorización
D2	Desviaciones de las intervenciones previstas
D3	Datos de resultado faltantes
D4	Medición del resultado
D5	Selección del resultado informado

La figura presenta una valoración exploratoria de potenciales fuentes de sesgo de los estudios incluidos, utilizando como referencia los dominios de la herramienta Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0). La categoría "overall" corresponde a la valoración global de cada estudio. Los colores indican el nivel de preocupación asignado a cada dominio evaluado, según la clasificación de la herramienta utilizada. Dado que los estudios incluidos presentan diseños heterogéneos, esta evaluación debe interpretarse como apoyo a la síntesis narrativa y no como una comparación formal equivalente entre diseños.

Figura 1: Valoración crítica exploratoria de potenciales fuentes de sesgo de los estudios incluidos.

RESULTADOS

Se incluyeron 23 artículos que evaluaron la relación entre distintos grupos de fármacos antidiabéticos utilizados en el tratamiento de la DM2 y variables relacionadas con la masa muscular, la fuerza muscular, la composición corporal y la sarcopenia. En conjunto, la evidencia mostró resultados heterogéneos entre clases farmacológicas, con posibles asociaciones menos favorables para algunos grupos y hallazgos más variables o potencialmente favorables para otros. Los hallazgos se organizaron según la clase farmacológica.

Las características principales de los estudios incluidos se presentan en la Tabla, considerando autor y año de publicación, diseño metodológico, población evaluada, fármaco o clase farmacológica analizada, duración del tratamiento o seguimiento, desenlaces musculares considerados y principal hallazgo relacionado con la masa muscular, la fuerza, la función física, la composición corporal o la sarcopenia.

Farmacoterapia antidiabética en DM2

Para facilitar la interpretación de los hallazgos, los estudios incluidos se clasificaron según su diseño y tipo de evidencia, diferenciando entre estudios clínicos, estudios observacionales, estudios prospectivos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, revisiones narrativas centradas en mecanismos fisiopatológicos o farmacológicos y evidencia preclínica. Esta distinción se consideró durante la síntesis narrativa con el fin de evitar que los hallazgos provenientes de estudios preclínicos fueran interpretados como evidencia clínica directa.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas son fármacos insulinosecretores que actúan sobre receptores específicos de la célula beta pancreática, promoviendo el cierre de los canales de potasio sensibles a ATP, la despolarización de membrana y, en consecuencia, la liberación de insulina. Son agentes eficaces para reducir la glucemia; sin embargo, su perfil clínico debe interpretarse considerando factores como la edad, la duración de la DM, el riesgo de hipoglucemia, las comorbilidades y las características basales del paciente[20].

En relación con el tejido muscular esquelético, la evidencia clínica disponible es limitada, pero sugiere una posible asociación entre el uso de sulfonilureas y parámetros musculares menos favorables. Un análisis de reportes espontáneos de la base de datos de la *Food and Drug Administration* (FDA) identificó una señal de atrofia muscular esquelética asociada al uso de glibenclamida[21]. De manera concordante, un estudio transversal observó que pacientes mayores con DM2 tratados con sulfonilureas presentaban peores parámetros relacionados con sarcopenia, incluyendo menor masa muscular esquelética, menor fuerza muscular y menor velocidad de marcha, en comparación con quienes utilizaban iDPP-4[22].

Desde una perspectiva fisiopatológica y farmacológica, se ha propuesto que estos fármacos podrían participar en procesos de atrofia muscular a través de alteraciones en canales KATP y vías relacionadas con apoptosis y regulación de isoformas contráctiles musculares[23,24]. No obstante, debido a la escasa evidencia clínica específica y a la posibilidad de confusión por indicación terapéutica, edad, fragilidad, hipoglucemia o estado metabólico, estos hallazgos deben entenderse como una señal potencial más que como una evidencia concluyente de un efecto deletéreo directo de las sulfonilureas sobre el músculo esquelético.

Metformina

La metformina es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la DM2. Su acción principal consiste en disminuir la producción hepática de glucosa y mejorar la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, incluido el músculo esquelético[25].

Desde la evidencia clínica disponible, la metformina no se asocia consistentemente con efectos adversos sobre la masa o la fuerza muscular, y podría incluso ejercer efectos favorables en determinados contextos. Estudios epidemiológicos demostraron que el uso de sensibilizadores a la insulina, como la metformina, se asocia con menor pérdida de masa muscular esquelética y menor deterioro funcional en personas mayores con DM2[25,26].

En un estudio en pacientes con DM2 recientemente diagnosticada, el tratamiento con metformina durante 24 semanas se asoció con un aumento de la masa muscular esquelética en hombres, mientras que en mujeres se observó una disminución de la masa muscular apendicular, lo que sugiere posibles diferencias según el sexo[27]. Por otro lado, en una comparación con la ipragliflozina, no se observaron diferencias significativas en parámetros musculares globales, aunque en el subgrupo de mayor edad la fuerza de prensión fue superior en quienes recibieron metformina[28,29].

Desde una perspectiva fisiopatológica, algunos estudios sugieren que la metformina también

podría modular vías relacionadas con la síntesis proteica muscular, incluyendo la señalización de mTORC1. Por lo tanto, sus efectos sobre el músculo esquelético podrían depender del contexto metabólico, la edad, el sexo, el estado funcional y las características clínicas de los pacientes[30].

Insulina

La insulina desempeña un papel central en la regulación del metabolismo muscular, favoreciendo la captación de glucosa, la utilización de aminoácidos y la síntesis proteica en el músculo esquelético[31-33]. A partir de esta base fisiológica, la evidencia disponible sugiere una asociación potencialmente favorable entre el tratamiento con insulina y algunos parámetros relacionados con la masa y la función muscular en personas con DM2.

En el estudio poblacional KORA-Age, el tratamiento con insulina se asoció longitudinalmente con un perfil más favorable de masa muscular esquelética en comparación con el uso exclusivo de hipoglucemiantes orales[34]. De forma similar, un estudio observacional en la población japonesa mostró que la corrección del mal control glucémico y el uso de insulina se asociaron con aumento de la masa muscular esquelética y mejoría en la velocidad de marcha durante el seguimiento[35,36].

En conjunto, estos resultados sugieren que la insulinoterapia podría tener efectos beneficiosos sobre la salud muscular, posiblemente mediados tanto por un mejor control glucémico como por sus efectos anabólicos directos sobre el músculo esquelético. Sin embargo, debido al carácter observacional de parte de la evidencia clínica, no puede descartarse que los hallazgos estén influidos por el perfil clínico de los pacientes, el grado de control metabólico, la duración de la enfermedad o la indicación terapéutica.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los i-SGLT2 constituyen una clase terapéutica ampliamente utilizada en DM2 y ejercen su acción mediante el bloqueo de la reabsorción renal de glucosa, favoreciendo su excreción urinaria[37,38].

La evidencia sintetizada en metaanálisis recientes sugiere que estos fármacos se asocian con reducción del peso corporal y mejoría de parámetros adiposos; sin embargo, también podrían acompañarse de disminución de la masa muscular o de la masa magra, así como de un mayor riesgo de sarcopenia o fragilidad en determinados grupos de pacientes[37-39]. En particular, los metaanálisis identificados coinciden en señalar una posible asociación desfavorable con algunas variables musculares, pese a los beneficios observados sobre el peso corporal y otros indicadores de adiposidad[37-39].

Estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que los cambios en la masa muscular o masa magra podrían estar influidos por la magnitud de la pérdida de peso, la edad, la reserva muscular basal, la fragilidad, el estado nutricional, el nivel de actividad física y las comorbilidades. En consecuencia, aunque los i-SGLT2 ofrecen ventajas metabólicas, cardiovasculares y renales bien establecidas, su potencial impacto sobre el músculo esquelético debiera considerarse especialmente en personas mayores o con riesgo basal de sarcopenia, sin que estos hallazgos se interpreten como evidencia definitiva de un efecto muscular adverso directo.

Inhibidores de DPP-4

Los iDPP-4 son fármacos orales que mejoran el control glucémico al prolongar la acción de las incretinas endógenas, favoreciendo la secreción de insulina y reduciendo la producción de glucagón[40].

Desde el punto de vista clínico, algunos estudios sugieren un perfil relativamente favorable de este grupo farmacológico sobre variables musculares. En adultos mayores con DM2, el uso de iDPP-4 se asoció con mejores parámetros relacionados con sarcopenia en comparación con las sulfonilureas[22]. Además, un estudio con sitagliptina no evidenció deterioro de la masa muscular ni de la relación músculo/grasa durante el seguimiento, lo que sugiere un efecto neutral o potencialmente beneficioso en la composición corporal[23].

Desde la evidencia preclínica y fisiopatológica, se ha observado que los iDPP-4 podrían aumentar la expresión de GLUT4 en el músculo esquelético, mejorar la biogénesis mitocondrial y favorecer la capacidad de ejercicio. Asimismo, algunos estudios describieron reducción de marcadores inflamatorios circulantes, lo que podría contribuir indirectamente a un ambiente metabólico menos desfavorable para el músculo esquelético[40-42]. No obstante, también se ha descrito la necesidad de considerar potenciales eventos adversos musculoesqueléticos, como artralgia, al interpretar su perfil global de seguridad[43]. En conjunto, los hallazgos sugieren que este grupo podría tener efectos favorables o, al menos, no deletéreos sobre el tejido muscular, aunque aún se requieren más estudios clínicos específicos que confirmen estos efectos en personas con DM2.

Agonistas del receptor de GLP-1 y terapias incretínicas

Las terapias incretínicas ejercen efectos relevantes sobre el metabolismo glucídico, el apetito y el peso corporal. Entre ellas, los arGLP-1 y, más recientemente, los agonistas duales GLP-1/GIP, han mostrado eficacia para mejorar el control glucémico y reducir el peso corporal[33,44].

No obstante, uno de los aspectos de creciente interés clínico es la composición de la pérdida de peso inducida por estos tratamientos. La evidencia disponible indica que, aunque la reducción ponderal se debe principalmente a la pérdida de masa grasa, una proporción no menor podría corresponder también a masa magra, lo que reviste especial importancia en personas mayores, pacientes con baja reserva muscular o aquellos con riesgo de sarcopenia[45-50].

En estudios clínicos, la liraglutida y semaglutida se han asociado con mejorías en la composición corporal global, particularmente por la reducción de la adiposidad, aunque algunos trabajos también han documentado disminuciones de la masa magra o la masa muscular durante el tratamiento[46,48]. De manera complementaria, revisiones recientes han reforzado la necesidad de monitorear la composición corporal durante el tratamiento con arGLP-1, especialmente en sujetos con baja reserva muscular o en riesgo de fragilidad[47,49,50-54].

En este contexto, se ha descrito que el uso de arGLP-1 puede asociarse con una pérdida de peso significativa, principalmente por reducción de la masa grasa, aunque también con cierta disminución de masa magra. Aproximadamente un 25-30% del peso perdido podría corresponder a la masa magra, proporción que suele relacionarse con la magnitud total de la pérdida ponderal. Este efecto podría estar asociado al déficit energético, menor ingesta proteica y cambios hormonales inducidos por el tratamiento. Por ello, se ha recomendado acompañar estas terapias con ejercicio y una adecuada ingesta de proteínas para contribuir a la preservación de la masa muscular[50].

Desde una perspectiva fisiológica, se ha descrito la presencia de receptores incretínicos en el tejido muscular y la microvasculatura periférica, y se han propuesto posibles efectos directos sobre la captación de glucosa y el metabolismo muscular[33]. Sin embargo, la evidencia clínica sigue siendo heterogénea. En consecuencia, aunque estas terapias representan una alternativa eficaz para el control glucémico y la reducción de peso, su impacto sobre el músculo esquelético debe interpretarse con cautela, especialmente en sujetos vulnerables. Más que asumir un efecto muscular adverso uniforme, los hallazgos disponibles respaldan la necesidad de monitorear la composición corporal y promover estrategias complementarias, como ejercicio de fuerza y adecuada ingesta proteica, durante el tratamiento. Los principales resultados se resumen en la Figura 2.

N	Autor/ año	Diseño	Población	Fármaco o clase evaluada	Duración/ seguimiento	Desenlaces musculares o relacionados	Principal hallazgo
1	Perna et al., 2016[45]	Serie prospectiva de casos	Personas mayores con obesidad	Liraglutida, arGLP-1	No especificado en el manuscrito	Composición corporal, masa grasa y riesgo de sarcopenia	Liraglutida se asoció con reducción de grasa corporal, destacándose la necesidad de vigilancia para prevenir pérdida muscular o sarcopenia
2	Rizzo et al., 2016[21]	Estudio clínico observacional/ transversal	Adultos mayores con DM2	iDPP-4 versus sulfonilureas	No especificado en el manuscrito	Masa muscular, fuerza muscular, velocidad de marcha y sarcopenia	Los pacientes tratados con iDPP-4 presentaron mejores parámetros relacionados con sarcopenia que quienes recibían sulfonilureas
3	Men et al., 2017[42]	Revisión sistemática y metaanálisis	Pacientes tratados con inhibidores de DPP-4	iDPP-4	Según estudios incluidos	Eventos musculoesqueléticos, especialmente artralgia	Se identificó la necesidad de considerar eventos adversos musculoesqueléticos al evaluar el perfil global de seguridad de los iDPP-4
4	Xia et al., 2023[36]	Revisión sistemática y metaanálisis	Personas con DM2	iSGLT2	Según estudios incluidos	Masa muscular, masa magra y atrofia muscular	Los iSGLT2 se asociaron con posible reducción de masa muscular o riesgo de atrofia muscular
5	Pan et al., 2022[37]	Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Pacientes con DM2	iSGLT2	Según estudios incluidos	Composición corporal, peso corporal, masa grasa y masa magra	Los iSGLT2 redujeron peso corporal y adiposidad, pero también podrían asociarse con disminución de masa magra

N	Autor/ año	Diseño	Población	Fármaco o clase evaluada	Duración/ seguimiento	Desenlaces musculares o relacionados	Principal hallazgo
6	Zhang et al., 2023[38]	Revisión sistemática y metaanálisis	Pacientes con DM2	iSGLT2	Según estudios incluidos	Sarcopenia y variables musculares	Se observó una posible asociación entre iSGLT2 y mayor riesgo de sarcopenia o deterioro muscular
7	Ferrari et al., 2020[33]	Estudio poblacional longitudinal	Personas mayores con DM2, cohorte KORA-Age	Insulina versus hipoglucemiantes orales	Seguimiento longitudinal; duración exacta no especificada en el manuscrito	Masa muscular esquelética y parámetros musculares	La insulinoterapia se asoció longitudinalmente con un perfil más favorable de masa muscular esquelética
8	Bouchi et al., 2017[34]	Estudio observacional longitudinal	Pacientes japoneses con DM2	Insulina	No especificado en el manuscrito	Masa muscular esquelética	El tratamiento con insulina atenuó el deterioro de la masa muscular esquelética
9	Sugimoto et al., 2021[35]	Estudio observacional longitudinal	Personas con DM2	Control glucémico e insulina	No especificado en el manuscrito	Masa muscular y velocidad de marcha	La mejoría del control glucémico y el uso de insulina se asociaron con aumento de masa muscular y mejoría de la velocidad de marcha
10	Lee et al., 2011[24]	Estudio epidemiológico longitudinal	Hombres mayores con DM	Sensibilizadores a la insulina, principalmente metformina	Seguimiento longitudinal; duración exacta no especificada en el manuscrito	Masa magra	El uso de sensibilizadores a la insulina se asoció con menor pérdida de masa magra
11	Lee et al., 201325	Estudio epidemiológico longitudinal	Mujeres mayores con diabetes	Tratamiento farmacológico de la diabetes	Seguimiento longitudinal; duración exacta no especificada en el manuscrito	Rendimiento físico y función muscular	El tratamiento de la diabetes se relacionó con cambios en el rendimiento físico; los sensibilizadores podrían atenuar el deterioro funcional
12	Aghili et al., 2014[26]	Estudio clínico prospectivo	Adultos con DM2 recientemente diagnosticada	Metformina	24 semanas	Masa muscular esquelética y masa muscular apendicular	La metformina se asoció con aumento de masa muscular esquelética en hombres y disminución de masa muscular apendicular en mujeres
13	Sexton et al., 2014[27]	Estudio prospectivo observacional	Personas tratadas con metformina	Metformina	No especificado en el manuscrito	Variables funcionales o sistémicas relacionadas indirectamente con función muscular	Se incluyó como evidencia complementaria sobre efectos sistémicos de metformina; los desenlaces musculares específicos deben verificarse en el artículo original
14	Koshizaka et al., 2021[28]	Subanálisis de estudio aleatorizado	Pacientes mayores con DM2	Ipragliflozina versus metformina	No especificado en el manuscrito	Fuerza de prensión y parámetros musculares/ composición corporal	No se observaron diferencias globales relevantes en parámetros musculares; en el subgrupo de mayor edad, la fuerza de prensión fue superior con metformina
15	Kulkarni et al., 2018[29]	Estudio fisiopatológico en humanos	Adultos mayores	Metformina	No especificado en el manuscrito	Vías metabólicas musculares y señalización mTORC1	La metformina moduló vías metabólicas y no metabólicas en músculo esquelético, incluyendo rutas relacionadas con síntesis proteica
16	Mele et al., 2014[20]	Análisis de reportes espontáneos y estudios farmacológicos	Reportes de fármaco vigilancia y evidencia experimental	Sulfonilureas/ glinidas, especialmente glibenclamida	No especificado en el manuscrito	Atrofia muscular esquelética	Identificó una señal de atrofia muscular esquelética asociada a glibenclamida y posibles mecanismos relacionados con canales KATP
17	Rizzo et al., 2012[41]	Estudio clínico	Pacientes con DM2	iDPP-4	No especificado en el manuscrito	Estrés oxidativo e inflamación, variables indirectamente relacionadas con salud muscular	La inhibición de DPP-4 se asoció con reducción de estrés oxidativo e inflamación vinculados a fluctuaciones glucémicas
18	Ishii et al., 2020[22]	Estudio clínico	Pacientes con DM2	Sitagliptina, iDPP-4	No especificado en el manuscrito	Masa muscular y relación músculo/ grasa	Sitagliptina no evidenció deterioro de la masa muscular ni de la relación músculo/grasa durante el seguimiento

N	Autor/ año	Diseño	Población	Fármaco o clase evaluada	Duración/ seguimiento	Desenlaces musculares o relacionados	Principal hallazgo
19	Tricarico et al., 2010[23]	Estudio preclínico orientado a mecanismos fisiopatológicos	Modelo experimental de músculo esquelético	Canales KATP relacionados con el efecto de sulfonilureas	No especificado en el manuscrito	Atrofia muscular y regulación contráctil	Sugiere que los canales KATP podrían actuar como sensores moleculares de atrofia muscular
20	Pallardo Sánchez, 2008[19]	Revisión narrativa	Personas con DM2	Sulfonilureas	No aplica	Mecanismo farmacológico y uso clínico	Describe el rol de las sulfonilureas como fármacos insulinosecretores utilizados en DM2
21	Karlsson et al., 2007[31]	Estudio clínico/ fisiopatológico	Pacientes con DM2	Sensibilizadores a la insulina/ metformina según artículo original	No especificado en el manuscrito	Señalización de insulina, metabolismo muscular y captación de glucosa	Evalúa efectos del tratamiento farmacológico sobre señalización de insulina y metabolismo del músculo esquelético
22	Abdulla et al., 2014[32]	Revisión narrativa centrada en mecanismos fisiopatológicos o farmacológicos"	Evidencia sobre metabolismo muscular	Insulina e incretinas	No aplica	Metabolismo del músculo esquelético	Resume mecanismos por los cuales insulina e incretinas podrían regular el metabolismo muscular
23	Rossi et al., 2026[50]	Revisión narrativa/crítica	Personas tratadas con agonistas del arGLP-1	arGLP-1	No aplica	Masa magra, masa muscular y riesgo de pérdida muscular	Advierte que una proporción de la pérdida de peso inducida por agonistas GLP-1 podría corresponder a masa magra, recomendando ejercicio e ingesta proteica adecuada

DM2: diabetes mellitus tipo 2; iDPP-4: inhibidores de DPP-4; arGLP-1: agonistas del receptor de GLP-1; iSGLT2: inhibidores de SGLT2.
Tabla: Principales características de los estudios incluidos en la revisión de alcance.

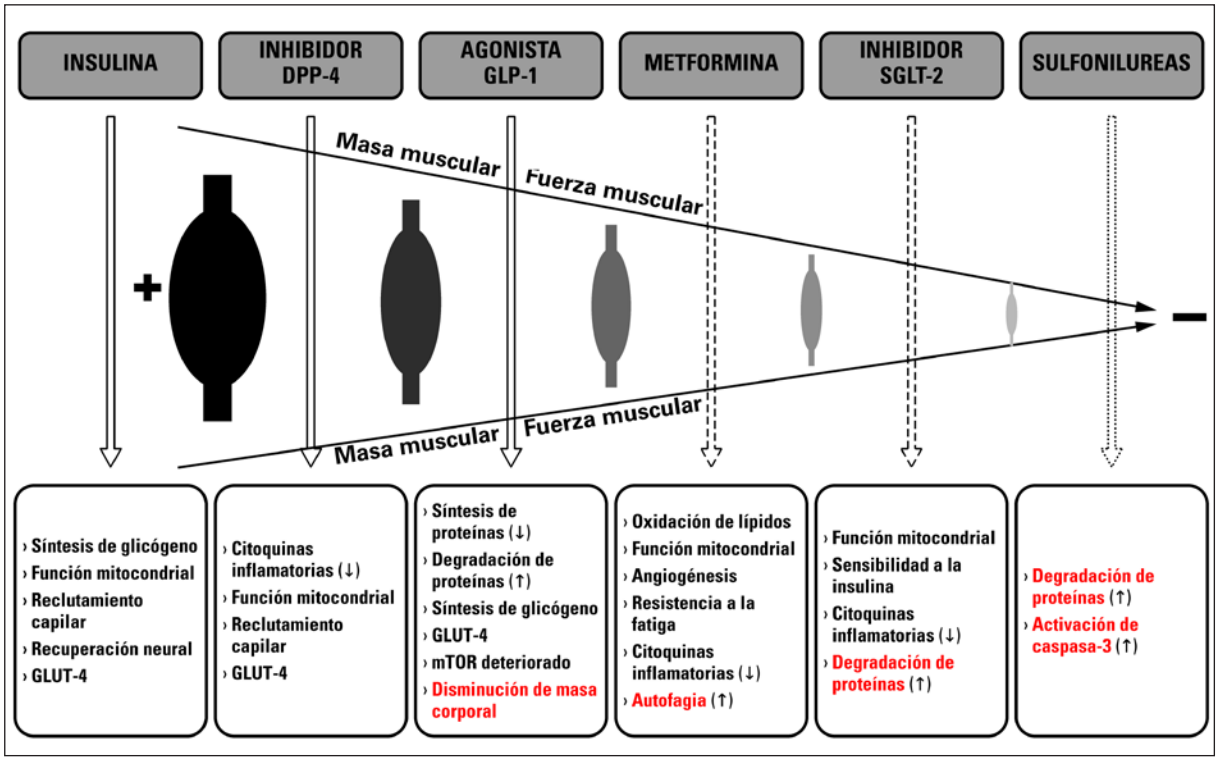

Figura 2: Impacto a nivel muscular de los fármacos para la diabetes mellitus tipo 2.

DISCUSIÓN

La DM2 se asocia con alteraciones estructurales y funcionales del músculo esquelético, especialmente en personas mayores, en quienes además convergen los cambios propios del envejecimiento y la sarcopenia relacionada con la edad[9,10]. Entre los mecanismos propuestos para explicar este deterioro, se incluyen la hiperglucemia crónica, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la inflamación de bajo grado y la alteración de la señalización anabólica dependiente de insulina/IGF-1, todos vinculados con la pérdida de masa muscular, la debilidad y el deterioro funcional[51,52]. Considerando que el músculo esquelético constituye el principal sitio de captación de glucosa mediada por la insulina, su compromiso no solo afecta la capacidad funcional, sino que también puede contribuir a agravar la alteración metabólica característica de la DM2[12,14].

En este contexto, la presente revisión de alcance sugiere que los distintos grupos de fármacos antidiabéticos utilizados en DM2 podrían relacionarse de manera diferencial con parámetros de salud muscular. La evidencia recopilada muestra señales potencialmente menos favorables para algunas clases farmacológicas, particularmente las sulfonilureas y los iSGLT2, mientras que metformina, insulina, iDPP-4 y terapias incretínicas muestran resultados más heterogéneos y dependientes del contexto clínico. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, dado que la evidencia disponible es metodológicamente diversa e incluye estudios con distintos diseños, poblaciones, duraciones de tratamiento y desenlaces musculares evaluados.

Es importante destacar que las asociaciones descritas para cada clase farmacológica no permiten establecer una causalidad directa. Variables como edad, fragilidad, duración de la DM, grado de control glucémico, presencia de comorbilidades, estado nutricional, cambios de peso, episodios de hipoglucemia, nivel de actividad física e indicación terapéutica pueden influir en los desenlaces musculares observados. Por tanto, los resultados deben entenderse como señales clínicas o asociaciones potenciales que requieren confirmación mediante estudios prospectivos específicamente diseñados para evaluar la masa muscular, la fuerza, la función física y la sarcopenia en personas con DM2.

En el caso de las sulfonilureas, los hallazgos disponibles sugieren una posible asociación con parámetros musculares menos favorables, tanto en evidencia clínica como en evidencia orientada a mecanismos de acción farmacológica en el tejido muscular[21,22,24]. Sin embargo, esta relación debe interpretarse con especial prudencia.

Las sulfonilureas pueden indicarse en determinados perfiles clínicos y se asocian a riesgo de hipoglucemia, condición que podría afectar la funcionalidad, la actividad física o el estado general del paciente. Además, factores como la edad avanzada, fragilidad, duración de la enfermedad, comorbilidades o peor control metabólico podrían contribuir a los resultados observados. En consecuencia, más que establecer un efecto deletéreo directo, la evidencia actual permite plantear una señal potencial que requiere confirmación en estudios clínicos específicos.

Respecto de los iSGLT2, la evidencia reciente proveniente de metaanálisis ha mostrado que, junto con sus beneficios metabólicos y cardiovasculares, estos fármacos podrían acompañarse de disminución de la masa magra o la masa muscular, así como de un posible aumento del riesgo de sarcopenia en determinados grupos de pacientes[37-39]. No obstante, estos hallazgos deben ponderarse junto con los beneficios clínicos ampliamente descritos para esta clase farmacológica. Además, la magnitud de los cambios en la masa magra puede estar influenciada por la edad, la reserva muscular basal, el estado nutricional, la fragilidad, el nivel de actividad física y la magnitud de la pérdida ponderal. Por ello, su potencial relación con el músculo esquelético debiera considerarse especialmente en personas mayores o con riesgo basal de sarcopenia, sin que ello implique desestimar sus beneficios metabólicos, cardiovasculares y renales globales.

Por otra parte, la metformina mostró un perfil global más favorable, o al menos no deletéreo, sobre la salud muscular, aunque sus efectos no fueron completamente uniformes entre estudios. La evidencia disponible sugiere menor pérdida de masa muscular y menor deterioro funcional en personas tratadas con sensibilizadores a la insulina, particularmente metformina[25-27,29]. No obstante, algunos estudios orientados a mecanismos farmacológicos han planteado que este fármaco también podría modular vías relacionadas con la síntesis proteica muscular, como mTORC1, lo que sugiere que sus efectos sobre el músculo esquelético podrían depender del contexto metabólico, la edad, el sexo, el estado funcional y las características clínicas de los pacientes[30]. En este sentido, la metformina parece tener un comportamiento relativamente estable en comparación con otras clases farmacológicas, aunque aún se requieren

estudios específicos sobre la masa, la fuerza y la función muscular en personas con DM2.

La insulinoterapia también presentó asociaciones potencialmente beneficiosas. Este efecto podría explicarse tanto por el rol fisiológico de la insulina sobre la captación de la glucosa, el metabolismo de los aminoácidos y la síntesis proteica muscular, como por el beneficio indirecto derivado de una mejoría del control glucémico[32,33]. Los estudios incluidos mostraron que el tratamiento con insulina se asoció con mejor conservación de la masa muscular y mejoría de las variables funcionales, como la velocidad de marcha, en comparación con otras estrategias terapéuticas o con estados de peor control metabólico[34-36]. Sin embargo, en estudios observacionales resulta complejo distinguir si estos hallazgos reflejan un efecto anabólico directo de la insulina sobre el músculo esquelético, un efecto indirecto mediado por la euglucemia, diferencias en el perfil clínico de los pacientes o cambios concomitantes en el manejo integral de la enfermedad. Por ello, estas asociaciones deben interpretarse con cautela y no como evidencia concluyente de un efecto muscular directo atribuible exclusivamente a la insulinoterapia.

En relación con los iDPP-4, la evidencia clínica disponible sugiere un comportamiento neutral o incluso favorable en algunos parámetros musculares. En adultos mayores con DM2, este grupo farmacológico se asoció con mejores indicadores relacionados con la sarcopenia en comparación con las sulfonilureas, mientras que otros estudios no evidenciaron deterioro relevante en la masa muscular o en la relación músculo/grasa durante el seguimiento[22,23]. Adicionalmente, antecedentes preclínicos y fisiopatológicos han sugerido posibles efectos beneficiosos sobre el músculo esquelético, incluyendo mayor expresión de GLUT4, mejor biogénesis mitocondrial y reducción de marcadores inflamatorios[40-42]. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que la evidencia clínica sigue siendo limitada y este grupo no está exento de potenciales eventos adversos musculoesqueléticos, como artralgia[43].

Un punto de especial interés corresponde a las terapias incretínicas. Si bien los arGLP-1 y los agonistas duales GLP-1/GIP representan alternativas eficaces para mejorar el control glucémico y reducir el peso corporal, también han surgido interrogantes respecto de la composición de esa pérdida de peso. La evidencia disponible sugiere que, aunque la reducción ponderal ocurre principalmente a expensas de la masa grasa, una proporción de ella podría corresponder también a masa magra o masa libre de grasa[45-50,54]. Esta observación adquiere especial importancia en personas mayores, pacientes con riesgo de sarcopenia o aquellos con baja reserva muscular basal.

En los estudios clínicos incluidos, la liraglutida y la semaglutida mostraron efectos favorables sobre la adiposidad y la composición corporal global, pero algunos trabajos también documentaron disminuciones de la masa magra durante el tratamiento[46,48]. A su vez, revisiones recientes han reforzado la necesidad de monitorear la composición corporal en pacientes tratados con arGLP-1, particularmente cuando existen condiciones predisponentes a fragilidad o deterioro muscular[47,49,50,54]. No obstante, estos cambios deben interpretarse en el contexto de la reducción global de peso, la magnitud del déficit energético, la ingesta proteica, el nivel de actividad física y las características clínicas individuales. En consecuencia, la pérdida de peso inducida por estas terapias no debiera interpretarse exclusivamente como un beneficio metabólico ni como un efecto adverso muscular uniforme, sino como un fenómeno que requiere seguimiento clínico, nutricional y funcional.

Desde una perspectiva integradora, los hallazgos de esta revisión pueden agruparse en algunas tendencias conceptuales. En primer lugar, ciertos fármacos con beneficios metabólicos, cardiovasculares o renales bien establecidos, como los iSGLT2 y los arGLP-1, podrían asociarse en algunos contextos con pérdida de peso, reducción de masa magra o necesidad de mayor vigilancia de la salud muscular. En segundo lugar, otras clases farmacológicas, como metformina, insulina e iDPP-4, muestran un perfil más neutral, heterogéneo o potencialmente favorable sobre algunos desenlaces musculares, aunque la evidencia disponible no permite establecer efectos causales directos. En tercer lugar, la magnitud y relevancia clínica de estos hallazgos parecen depender de factores individuales como la edad, la fragilidad, la reserva muscular basal, el control glucémico, las comorbilidades, el estado nutricional y el nivel de actividad física. Por tanto, la interpretación de la farmacoterapia antidiabética en relación con el músculo esquelético requiere equilibrar sus beneficios metabólicos globales con la posibilidad de efectos o asociaciones musculares desfavorables en subgrupos de mayor vulnerabilidad.

En conjunto, estos hallazgos permiten plantear algunas hipótesis fisiopatológicas relevantes. La relación entre la farmacoterapia antidiabética y el músculo esquelético probablemente no depende exclusivamente de un efecto directo de cada fármaco sobre el tejido muscular, sino de la interacción entre

el control glucémico, la sensibilidad a la insulina, el balance energético, los cambios en el peso corporal, la inflamación crónica, la función mitocondrial, la disponibilidad de sustratos y el nivel de actividad física. En este sentido, algunos fármacos podrían influir indirectamente sobre la salud muscular al modificar el estado metabólico global, mientras que otros podrían asociarse con cambios en la composición corporal, la masa magra o la capacidad funcional en determinados perfiles de pacientes. Esta interpretación resulta particularmente relevante en personas mayores, frágiles o con baja reserva muscular, en quienes pequeñas variaciones en la masa magra, calidad muscular o función física podrían tener consecuencias clínicas significativas. Por lo tanto, más que interpretar los hallazgos como efectos aislados de cada clase farmacológica, parece necesario comprenderlos dentro de una red de mecanismos metabólicos, inflamatorios, funcionales y nutricionales que pueden modular la salud muscular en la DM2.

Desde una perspectiva clínica, estos resultados refuerzan la necesidad de integrar la salud muscular dentro de la toma de decisiones terapéuticas en DM2. Actualmente, las recomendaciones de la ADA y de la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) destacan el ejercicio físico como parte esencial del tratamiento integral, incluyendo el ejercicio de fuerza de manera regular[6,53]. A la luz de la evidencia revisada, parece razonable plantear que la prescripción individualizada de ejercicio de fuerza podría cobrar especial relevancia en personas expuestas a tratamientos asociados con pérdida de peso, reducción de masa magra o mayor riesgo basal de sarcopenia. No obstante, esta interpretación debe considerarse como una implicancia clínica derivada de la evidencia disponible y no como una recomendación específica ya validada para ajustar dosis, frecuencia o volumen de ejercicio según clase farmacológica.

Implicancias para la prescripción de ejercicio de fuerza

A partir de los hallazgos de esta revisión, la prescripción de ejercicio de fuerza debería considerarse una estrategia complementaria relevante para preservar la masa y la función muscular en personas con DM2, especialmente en aquellas con mayor vulnerabilidad muscular. Este grupo incluye personas mayores, pacientes con fragilidad, baja reserva muscular, antecedentes de pérdida ponderal reciente, baja capacidad funcional, comorbilidades crónicas, riesgo de sarcopenia o exposición a fármacos antidiabéticos asociados con reducción de peso corporal o potencial disminución de masa magra, como iSGLT2 y arGLP-1[9,37-39,45-50,54].

En estos pacientes, resulta razonable priorizar una evaluación basal de la salud muscular en el consultorio antes o durante el inicio de la farmacoterapia antidiabética. Esta evaluación podría considerar mediciones clínicas simples y factibles, como fuerza de prensión manual, velocidad de marcha, pruebas funcionales como *short physical performance battery* (SPPB) o *timed up and go*, antecedentes de caídas, cambios recientes de peso y, cuando sea posible, evaluación de composición corporal mediante bioimpedancia, absorciometría dual de rayos X (DXA) o métodos de imagen. Estas herramientas permitirían estimar la masa muscular, la masa magra, la masa libre de grasa y, en algunos casos, la calidad muscular, entendida como la relación entre la función del músculo y su composición estructural, incluyendo la infiltración grasa intramuscular o mioesteatosis[9,45]. Asimismo, futuros estudios clínicos prospectivos deberían incorporar métodos validados y más precisos de evaluación de la composición corporal y la función muscular, dado que una parte importante de la evidencia disponible se basa en indicadores indirectos o menos específicos.

Desde el punto de vista práctico, la prescripción debería comenzar de manera progresiva, considerando ejercicios multiarticulares y funcionales dirigidos a grandes grupos musculares, con una frecuencia inicial de dos a tres sesiones semanales, con intensidad baja a moderada en personas frágiles o desentrenadas, y progresión gradual hacia cargas moderadas o moderadas-altas según tolerancia, técnica, control glucémico y respuesta funcional[13,16,53,55]. En personas clínicamente estables, con adecuada tolerancia al esfuerzo, buena ejecución técnica y sin fragilidad severa, podría considerarse una progresión hacia intensidades moderadas-altas, eventualmente cercanas al 70-80% de una repetición máxima (1RM), siempre dentro de un plan individualizado y supervisado. En cambio, en personas mayores, frágiles, con baja capacidad funcional o comorbilidades relevantes, la prioridad inicial debería ser la seguridad, la adherencia, la técnica de ejecución, el control glucémico y la respuesta funcional, antes que alcanzar intensidades elevadas.

En pacientes tratados con sulfonilureas o insulina, la planificación del ejercicio debe considerar el riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se realizan sesiones de mayor duración, intensidad o con cambios recientes en la alimentación o medicación. En

quienes inician iSGLT2 o arGLP-1, el énfasis debería estar en monitorear la pérdida de peso, preservar masa magra y acompañar el tratamiento con ejercicio de fuerza y una ingesta proteica adecuada[37-39,45-50,54,55]. En este sentido, la prescripción de ejercicio no debería entenderse como una intervención aislada, sino como parte de una estrategia integrada que combine control glucémico, monitoreo de salud muscular, nutrición y seguimiento funcional[6,53,55].

No obstante, estas orientaciones deben interpretarse como implicancias clínicas derivadas de la evidencia disponible y no como una prescripción diferenciada según la clase farmacológica plenamente validada. Se requieren estudios prospectivos que evalúen si distintas clases de fármacos antidiabéticos requieren ajustes específicos en volumen, intensidad, frecuencia, tipo de ejercicio o progresión del ejercicio de fuerza para optimizar la preservación de la masa y la función muscular en personas con DM2.

Entre las principales limitaciones del presente trabajo se destaca la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, tanto en diseño como en población, duración del tratamiento y variables musculares evaluadas. Asimismo, la evidencia disponible no fue equivalente para todos los grupos farmacológicos, observándose mayor desarrollo en algunas clases y menor evidencia específica en otras. La inclusión de estudios con distintos diseños, junto con evidencia preclínica y fisiopatológica de apoyo, enriqueció la comprensión del fenómeno, pero limitó la comparabilidad directa de los hallazgos. En este sentido, los resultados deben interpretarse como un mapa de evidencia más que como una síntesis cuantitativa definitiva.

Otra limitación corresponde al alcance de la evaluación metodológica. Si bien se incorporó una valoración crítica exploratoria de potenciales fuentes de sesgo, los estudios incluidos presentaron diseños heterogéneos, lo que limitó la posibilidad de realizar una comparación formal equivalente entre ellos. Para esta valoración se utilizó como referencia la estructura de dominios de RoB 2.0, reconociendo que esta herramienta fue diseñada principalmente para ensayos clínicos aleatorizados. Por lo tanto, su aplicación como aproximación general en estudios observacionales, revisiones, estudios preclínicos u otros diseños debe interpretarse con cautela. Además, la presencia de estudios con alto riesgo de sesgo o con algunas preocupaciones metodológicas reduce la solidez de las conclusiones y obliga a interpretar las asociaciones identificadas como señales preliminares, más que como evidencia definitiva o causal sobre el efecto de cada clase farmacológica en el músculo esquelético.

Además, debe considerarse la heterogeneidad clínica y poblacional de los estudios incluidos. Las poblaciones evaluadas difirieron en edad, estadio y duración de la DM2, grado de control glucémico, presencia de comorbilidades, nivel de actividad física, capacidad funcional basal, estado nutricional, fragilidad y riesgo previo de sarcopenia. Estos factores pueden modificar tanto la respuesta a la farmacoterapia antidiabética como los desenlaces musculares observados, por lo que limitan la comparabilidad entre estudios y reducen la posibilidad de atribuir los hallazgos exclusivamente a una clase farmacológica determinada.

En conjunto, la evidencia revisada sugiere que la farmacoterapia antidiabética puede relacionarse de manera diferencial con parámetros de salud muscular, aunque estos efectos no son uniformes ni permiten establecer conclusiones causales definitivas. Este aspecto adquiere particular relevancia en un contexto clínico donde el envejecimiento, la fragilidad, la obesidad y la sarcopenia coexisten con creciente frecuencia en personas con DM2. Por ello, avanzar hacia un enfoque terapéutico que combine control glucémico, monitoreo de salud muscular, evaluación funcional y prescripción individualizada de ejercicio de fuerza podría representar una estrategia más integral y clínicamente pertinente para esta población.

CONCLUSIONES

La evidencia revisada sugiere que los fármacos antidiabéticos utilizados en el tratamiento de la DM2 no se relacionan de manera uniforme con el músculo esquelético. Algunas clases farmacológicas podrían asociarse con parámetros musculares menos favorables o con mayor necesidad de vigilancia en determinados contextos clínicos, mientras que otras muestran asociaciones más heterogéneas, neutrales o potencialmente beneficiosas. Sin embargo, debido a la heterogeneidad metodológica y clínica de los estudios disponibles, estos hallazgos deben interpretarse con cautela y no permiten establecer conclusiones causales definitivas.

Desde una perspectiva clínica, la salud muscular debería incorporarse como un componente relevante de la evaluación integral de las personas con DM2, especialmente en pacientes mayores, frágiles, con baja reserva muscular, pérdida ponderal reciente, comorbilidades o riesgo de sarcopenia. En la práctica diaria, el monitoreo de fuerza,

función física, cambios de peso y composición corporal podría contribuir a identificar tempranamente deterioro muscular y orientar decisiones terapéuticas más individualizadas. En este escenario, la prescripción de ejercicio de fuerza, junto con el seguimiento nutricional y funcional, constituye una estrategia complementaria relevante para preservar la masa y la función muscular durante la farmacoterapia antidiabética.

Se requieren estudios clínicos prospectivos que evalúen con métodos validados la masa muscular, la masa magra, la calidad muscular, la fuerza y el rendimiento físico, con el fin de esclarecer con mayor precisión la relación entre cada clase farmacológica y el tejido muscular esquelético. Esta evidencia permitirá avanzar hacia un manejo de la DM2 que no solo priorice el control glucémico y la reducción del riesgo cardiovascular o renal, sino también la preservación de la funcionalidad y la salud muscular.

Puntos destacados

- La farmacoterapia antidiabética podría influir de manera diferencial sobre el músculo esquelético en personas con diabetes tipo 2.
- La evidencia disponible sugiere posibles asociaciones desfavorables de sulfonilureas e inhibidores de SGLT2 con parámetros musculares en determinados contextos clínicos.
- Metformina, insulina, iDPP-4 y terapias incretínicas muestran efectos heterogéneos sobre la salud muscular.
- La salud muscular debería considerarse dentro de la evaluación integral del tratamiento de la DM2.
- La prescripción individualizada de ejercicio de fuerza podría contribuir a preservar masa y la función muscular durante el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pan American Health Organization, World Health Organization. Diabetes [Internet]. Washington (DC): PAHO/WHO; [citado el 12 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.paho.org/en/topics/diabetes.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11.ª ed. Bruselas: International Diabetes Federation; 2025. [citado el 9 de abril de 2026]. Disponible en: https://diabetesatlas.org/.
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2026. [citado el 9 de abril de 2026]. Disponible en: https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html.
4. Ministerio de Salud, Chile. Encuesta Nacional de Salud Chile 2016-2017: primeros resultados [Internet]. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; [citado el 12 de junio de 2025]. Disponible en: ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf.
5. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guías sobre diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 basadas en evidencia. Edición 2019 [Internet]. [citado el 9 de mayo de 2025]. Disponible en: Guías ALAD 2019
6. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes Care. 2018;41(Supl 1):S73-S85. doi:10.2337/dc18-S008.
7. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2020 Highlights [Internet]. Nueva York: United Nations; 2020. [citado el 3 de diciembre de 2024]. Disponible en: World Population Ageing 2020 Highlights.
8. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, Simonsick EM, Tylavsky FA, Visser M, Newman AB. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006;61(10):1059-1064. doi:10.1093/gerona/61.10.1059.
9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised european consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
10. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. Joint Bone Spine. 2019;86(3):309-14. doi:10.1016/j.jbspin.2018.08.001.
11. McCormick R, Vasilaki A. Age-related changes in skeletal muscle: Changes to lifestyle as a therapy. Biogerontology. 2018;19(6):519-36. doi:10.1007/s10522-018-9760-5.
12. Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, Pananastasiou G, Taouxidou P, Mitsiou M, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risk of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. Calcif Tissue Int. 2020;107(5):453-63. doi:10.1007/s00223-020-00724-5.
13. Lee SY, Tung HH, Liu CY, Chen LK. Physical activity and sarcopenia in the geriatric population: A systematic review. J Am Med Dir Assoc. 2018;19(5):378-83. doi:10.1016/j.jamda.2018.02.003.
14. López-Pedrosa JM, García-Cabrera S, García-Fernández E, Lara JP, Rio J, Briceno F, et al. The vicious cycle of type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle atrophy: Clinical, biochemical, and nutritional bases. Nutrients. 2024;16(2):274. doi:10.3390/nu16020274.
15. Shaw SC, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology of sarcopenia. Determinants throughout the lifecourse. Calcif Tissue Int. 2017;101(3):229-47. doi:10.1007/s00223-017-0331-3.
16. Hovanec N, Sawant A, Overend TJ, Petrella RJ, Vandervoort AA. Resistance training and older adults with type 2 diabetes mellitus: Strength of the evidence. J Aging Res. 2012;2012:284635. doi:10.1155/2012/284635.
17. Ministerio de Salud, Colombia. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud; [citado el 6 de agosto de 2025]. Disponible en: Guía DM2 Colombia.
18. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: aAdvancing the methodology. Implement Sci. 2010;5:69. doi:10.1186/1748-5908-5-69.
19. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. Ann Intern Med. 2018;169(7):467-73. doi:10.7326/M18-0850.
20. Pallardo-Sánchez LF. Sulfonylureas in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Nutr. 2008;55(1):17-25. doi:10.1016/S1575-0922(08)70666-1.
21. Mele A, Calzolaro S, Cannone G, Cetrone M, Conte D, Tricarico D. Database search of spontaneous reports and pharmacological investigations on sulfonylureas- and glinides-induced atrophy in skeletal muscle. Pharmacol Res Perspect. 2014;2(1):e00028. doi:10.1002/prp2.28.
22. Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, Desiderio M, Coppola C, Marfella R, Paolisso G. Sarcopenia in elderly diabetic patients. Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(10):896-901. doi:10.1016/j.jamda.2016.06.029.
23. Ishii S, Nagai Y, Kato H, Fukuda H, Tanaka Y. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin on muscle mass and the muscle/fat ratio in patients with type 2 diabetes. J Clin Med Res. 2020;12(2):122-6. doi:10.14740/jocmr4063.

24. Tricarico D, Mele A, Camerino GM, Bottinelli R, Brocca L, Frigeri A, et al. The KATP channel is a molecular sensor of atrophy in skeletal muscle. J Physiol. 2010;588(Pt 5):773-84. doi:10.1113/jphysiol.2009.183111.
25. Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, Miljkovic I, Hoffman AR, Everson-Rose SA, et al. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. Diabetes Care. 2011;34(11):2381-6. doi:10.2337/dc11-1032.
26. Lee CG, Schwartz AV, Yaffe K, Hillier TA, LeBlanc ES, Cawthon PM, et al. Changes in physical performance in older women according to presence and treatment of diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 2013;61(11):1872-8. doi:10.1111/jgs.12502.
27. Aghili R, Malek M, Valojerdi AE, Banazadeh Z, Najafi L, Khamseh ME. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: Effects of metformin. J Diabetes Metab Disord. 2014;13:88. doi:10.1186/s40200-014-0088-4.
28. Sexton P, Metcalf P, Kolbe J. Respiratory effects of insulin sensitisation with metformin: A prospective observational study. COPD. 2014;11(2):133-42. doi:10.3109/15412555.2013.840573.
29. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Takahashi S, Sakamoto K, Yokoh H, et al. Comparison of visceral fat reduction by ipragliflozin and metformin in elderly type 2 diabetes patients. Sub-analysis of a randomized controlled study. Diabetes Ther. 2021;12(1):183-96. doi:10.1007/s13300-020-00968-5.
30. Kulkarni AS, Brutsaert EF, Anghel V, Zhang K, Bloomgarden N, Pollak M, et al. Metformin regulates metabolic and non-metabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults. Aging Cell. 2018;17(2):e12723. doi:10.1111/acel.12723.
31. Karlsson HK, Zierath JR. Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. Cell Biochem Biophys. 2007;48(2-3):103-13. doi: 10.1007/s12013-007-0030-9. PMID: 17709880.
32. Timmerman KL, Lee JL, Dreyer HC, Dhanani S, Glynn EL, Fry CS, et al. Insulin stimulates human skeletal muscle protein synthesis via an indirect mechanism involving endothelial-dependent vasodilation and mammalian target of rapamycin complex 1 signaling. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(8):3848-57. doi:10.1210/jc.2009-2696.
33. Abdulla H, Phillips B, Smith K, Wilkinson D, Atherton PJ, Idris I. Physiological mechanisms of action of incretin and insulin in regulating skeletal muscle metabolism. Curr Diabetes Rev. 2014;10(5):327-35. doi:10.2174/1573399810666141017153749.
34. Ferrari U, Then C, Rottenkolber M, Selte C, Seissler J, Conzade R, et al. Longitudinal association of type 2 diabetes and insulin therapy with muscle parameters in the KORA-Age study. Acta Diabetol. 2020;57(9):1057-63. doi:10.1007/s00592-020-01520-9.
35. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M, Minami I, et al. Insulin treatment attenuates decline of muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes. Calcif Tissue Int. 2017;101(1):1-8. doi:10.1007/s00223-017-0272-x.
36. Sugimoto K, Ikegami H, Takata Y, Katsuya T, Fukuda M, Akasaka H, et al. Glycemic control and insulin improve muscle mass and gait speed in type 2 diabetes:The MUSCLES-DM study. J Am Med Dir Assoc. 2021;22(4):834-8. doi:10.1016/j.jamda.2020.07.040.
37. Xia C, Han Y, Yin C, Geng R, Liu Z, Du Y, et al. Relationship between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1220516. doi:10.3389/fendo.2023.1220516.
38. Pan R, Zhang Y, Wang R, Xu Y, Ji H, Zhao Y. Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2022;17(12):e0279889. doi:10.1371/journal.pone.0279889.
39. Zhang S, Qi Z, Wang Y, Song D, Zhu D. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1203666. doi:10.3389/fendo.2023.1203666.
40. Giannocco G, Oliveira KC, Crajoinas RO, Venturini G, Salles TA, Fonseca-Alaniz MH, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition upregulates GLUT4 translocation and expression in heart and skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats. Eur J Pharmacol. 2013;698(1-3):74-86. doi:10.1016/j.ejphar.2012.11.002.
41. Takada S, Masaki Y, Kinugawa S, Matsumoto J, Furihata T, Mizushima W, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improved exercise capacity and mitochondrial biogenesis in mice with heart failure via activation of glucagon-like peptide-1 receptor signalling. Cardiovasc Res. 2016;111(3):338-47. doi:10.1093/cvr/cvw096.
42. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. Diabetes Care. 2012;35(10):2076-82. doi:10.2337/dc11-2509.
43. Men P, He N, Song C, Zhai S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of arthralgia: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. 2017;43(6):493-500. doi:10.1016/j.diabet.2017.04.004.
44. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? Trends Endocrinol Metab. 2020;31(6):410-21. doi:10.1016/j.tem.2020.03.003.
45. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. J Nutr Health Aging. 2018;22(10):1148-1161. doi:10.1007/s12603-018-1139-9.
46. Perna S, Guido D, Bologna C, Solerte SB, Guerriero F, Isu A, Rondanelli M. Liraglutide and obesity in elderly: Efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A prospective case series study. Aging Clin Exp Res. 2016;28(6):1251-7. doi:10.1007/s40520-016-0528-7.
47. Zhang Y, Chen R, Li L, Li S, Chen Y. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolism. 2025;154:155676. doi:10.1016/j.metabol.2024.155676.
48. Volpe S, Lisco G, Racaniello D, Fanelli M, Colaianni V, Vozza A, et al. Once-weekly semaglutide induces an early improvement in body composition in patients with type 2 diabetes: A 26-week prospective real-life study. Nutrients. 2022;14(12):2414. doi:10.3390/nu14122414.
49. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(1):40-55. doi:10.1016/S2213-8587(23)00304-9.
50. Rossi G, Bucciarelli L, Mananguite CL, Giovarelli M, Fiorina P. Muscle loss and GLP-1R agonists use. Acta Diabetol. 2026;63(2):333-342. doi:10.1007/s00592-025-02611-2.
51. Cetrone M, Mele A, Tricarico D. Effects of antidiabetic drugs on age-related atrophy and sarcopenia associated with type II diabetes. Curr Diabetes Rev. 2014;10(4):231-7. doi:10.2174/1573399810666141014152144.
52. Krentz AJ, Viljoen A, Sinclair A. Insulin resistance: A risk marker for disease and disability in the older person. Diabet Med. 2013;30(5):535-48. doi:10.1111/dme.12167.
53. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022;65(12):1925-66. doi:10.1007/s00125-022-05787-2.
54. Sargent JA, Henson J, King JA, Yates T, Khunti K, Davies MJ. A review of the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on lean body mass in humans. Endocrinol Metab (Seoul). 2019;34(3):247-62. doi:10.3803/EnM.2019.34.3.247.
55. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39(11):2065-2079. doi:10.2337/dc16-1728.