60/3

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 60 • Volumen 60 • N° 3 • Septiembre-diciembre de 2026 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)
Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes • Año 60 • Vol. 60 • N° 3 (161-231) • Septiembre-diciembre de 2026



- **EDITORIAL**
  Farmacología de la diabetes mellitus tipo 2 y el músculo esquelético: detectar, prevenir, tratar
- **TRABAJOS ORIGINALES**
  Mortalidad atribuible a factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus en la Argentina, 2018

  Asociación entre niveles de actividad física y perfil cardiometabólico en adultos de una comunidad urbana argentina

  Efectos de una dieta de baja carga glucémica seguida de alimentación restringida en el tiempo en mujeres con obesidad y prediabetes: estudio piloto no controlado
- **TRABAJOS DE REVISIÓN**
  Farmacoterapia antidiabética y músculo esquelético en diabetes mellitus tipo 2: revisión de alcance con implicancias para la prescripción de ejercicio de fuerza

  Farmacoterapia de la diabetes mellitus tipo 2: impacto sobre la masa, la calidad y la función del músculo esquelético. Revisión narrativa crítica

  Bioinformática de sistemas aplicada a la elucidación de la progresión de la prediabetes a la diabetes mellitus tipo 2

unidos por la diabetes

SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Revista de la
Sociedad Argentina de Diabetes

Año 60 • Volumen 60 • Nº 3 • Septiembre-diciembre de 2026 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Directores:

Dra. Cristina Faingold. Jefa del Servicio de Endocrinología Dr. César Milstein; Directora asociada de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología (UBA); Médica de Planta, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Gustavo Frechtel. Médico especialista en Nutrición, Doctorado en la Universidad de Buenos Aires (UBA); Profesor Titular de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina (UBA); Jefe de la División Nutrición del Hospital de Clínicas (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Alicia Jawerbaum. Investigadora Principal del CONICET; Directora del Laboratorio de Reproducción y Metabolismo, CEFYBO-CONICET, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Secretaria:

Dra. Guadalupe Vanoli. Médica especialista en Medicina Interna y en Nutrición; Egresada de la Escuela de Graduados en Diabetes; Magíster en Diabetes; Miembro titular de la Sociedad Argentina de Diabetes; Médica de Planta de la Unidad de Nutrición y Diabetes, Hospital de Agudos José María Ramos Mejía; Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Nutrición, UBA; docente adjunto Cátedra de Farmacología de Maestría en Diabetes, Universidad del Salvador, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Integrantes:

Dr. Guillermo Alzueta. Médico especialista jerarquizado en Clínica Médica y Endocrinología, calificación agregada en Diabetes por el Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Pablo Javier Avila. Médico especialista en Medicina Interna; Médico de Planta de la Sección Crónicos Obra Social de Empleados Públicos de Mendoza, Argentina.

Dra. Viviana Cogo. Médica especialista en Medicina Interna, Magíster en Diabetes Universidad del Salvador; Hospital San Felipe, San Nicolás, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Guillermo De´Marziani. Médico especialista en Medicina Interna (UBA), Nefrología y Medio Interno (UBA), Magíster en Diabetes (USAL); Médico de Planta del Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Victoria Dicatarina Losada. Médica especialista en Medicina Interna (UBA), especializada en Diabetología, Pie diabético y Cicatrización de Heridas; Médica a cargo del consultorio de Pie Diabético y Heridas del Hospital Nacional Dr. Baldomero Sommer, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Guillermo Dieuzeide. Médico, Doctor en Medicina (UBA), especialista en Endocrinología y Diabetes, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Claudia Folino. Médica especialista en Medicina Interna (UBA-Lanari) y en Nutrición (UCA); Médica en la Unidad Metabólica, Servicio de Diabetes, Fundación Favaloro Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Laura Gaete. Médica Pediatra especialista en Nutrición; Médica de Planta del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez; Docente de la Carrera de Médico especialista en Nutrición Infantil (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Javier Giunta. Médico especialista en Endocrinología, Medicina Interna y Docencia Universitaria; Director Médico de Endocrino Nutrición Integral; Médico de Planta de la sección Diabetes, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Revista de la
Sociedad Argentina de Diabetes

Año 60 • Volumen 60 • Nº 3 • Septiembre-diciembre de 2026 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Susana Gutt. Médica especialista en Nutrición; Maestría en Educación; Jefa de Trabajos Prácticos Cátedra de Nutrición UDH Italiano; Médica asociada de la Sección Nutrición, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Valeria Hirschler. Médica Pediatra especialista en Nutrición y Diabetes; especialista en Estadística para Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales-Instituto de Cálculo (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Solange Houssay. Médica especialista en Nutrición y en Clínica Médica, Magíster en Diabetes, Profesora Adjunta de la Cátedra de Nutrición (UBA), Médica de Planta de la Unidad Nutrición y Diabetes, Hospital José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Lorena Lequi. Médica especialista en Clínica Médica, Máster en Factores de Riesgo Cardiovascular, Universidad de Barcelona; Maestría en Diabetes y Nutrición (UCC); Codirectora de Mains Bleues, Rafaela, Santa Fe, Argentina.

Dr. Guillermo Marcucci. Médico especialista en Clínica Médica, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina.

Dra. Julieta Méndez. Médica especialista universitaria en Medicina Interna y en Nutrición, especializada en Diabetes, docente adscripta, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Verónica Ojeda Heredia. Médica especializada en Diabetes (SAD); especialista Universitaria en Diabetes (UNC); Jefa del Servicio de Diabetes, Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina.

Dra. Claudia Otero. Médica egresada (UBA); especialista en Medicina General, Familiar y Comunitaria; especialista en Nutrición, Magíster en Diabetes; Médica de Planta del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de agudos Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Vanina Pagotto. Médica especialista en Medicina Interna, Magíster en Diabetes y en Investigación Clínica; especialista en Estadísticas en Ciencias de la Salud (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Lucía Fiorella Poggio. Médica especialista en Medicina Interna (UBA) y en Geriatría (SAGG); Médica de Planta del Servicio de Clínica Médica, Hospital Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. María Elena Rodríguez. Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Clínica San Camilo y Fundación Hospitalaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dra. Graciela Rubin. Médica Cirujana (UNC), especialista en Clínica Médica, experta en Diabetes, Docente universitaria, Córdoba, Argentina.

Dra. Miriam Tonietti. Médica Pediatra especialista en Nutrición (UBA), especialista en Nutrición infantil, Magister en Diabetes; Subdirectora de la Carrera de especialistas en Nutrición Pediátrica (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Aldana Trabucchi. Bioquímica. Dra. de la UBA; Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA); Investigadora asistente del CONICET, Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni (IDEHU, CONICET-UBA); Profesora Titular de Inmunología, Facultad de Ciencias de la Salud, Farmacia y Bioquímica, Universidad Maimónides (UMAI), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Selva Elizabeth Trejo. Médica especialista en Docencia Universitaria y en Salud Social y Comunitaria; Magíster en Salud Familiar y Comunitaria; Servicio de Endocrinología, Nutrición y Diabetes, Hospital Regional Dr. R. Carrillo; Directora del Instituto de Estudios e Investigaciones en Enfermería de la Facultad de Humanidades, Ciencias Sociales y Salud, Universidad Nacional de Santiago del Estero, Santiago del Estero, Argentina.

SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Presidente:
Dra. Carla Musso

Vicepresidente:
Dra. Adriana Roussos

Secretaria:
Dra. Mabel Graffigna

Tesorera:
Dra. Alejandra Cicchitti

Prosecretaria:
Dra. Lucía Poggio

Protesorera:
Dra. Viviana Cogo

Vocales Titulares:
Dr. Javier Remón
Dr. Claudio Dituro
Dra. María Jimena Soutelo
Dra. Adriana Primerano
Dra. Claudia Issa

Vocales Suplentes:
Dr. Luis Lombardo
Dra. Marcela Martínez
Dra. Juliana Mociulsky

Revisores de Cuentas Titulares:
Dra. Cristina Faingold
Dr. Isaac Sinay
Dr. Gustavo Frechtel

Revisor de Cuentas Suplente:
Dr. Alejandro Dain

Sociedad Argentina de Diabetes
Paraguay 1307, piso 5° ofic. 45, (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Tel.: (5411) 3984-4269. E-mail: revistasad@diabetes.org.ar Sitio web: www.diabetes.org.ar

Revista de la
Sociedad Argentina de Diabetes

Año 60 • Volumen 60 • Nº 3 • Septiembre-diciembre de 2026 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

REGISTROS LEGALES E INDEXACIÓN

Propietaria:
Sociedad Argentina de Diabetes Asociación Civil

Domicilio Legal de la Revista:
Paraguay 1307, piso 8º ofic. 74 (C1057AAU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo Nº: RL-2022-39955779-APN-DNDA#MJ. Registro de la marca "Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes - Asociación Civil" Nº de concesión 2.605.405 y Nº de disposición 1.404/13, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visite: http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.

La Revista de la SAD esta indizada en Scielo Argentina; en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas (NB); en DOAJ (Directory of Open Access Journals); en PERIÓDICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias); en DIALNET (Universidad de La Rioja, España); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo Latindex, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico); en AmeliCA; en Malena; en Google Académico; en Core Journals de la Red Informática de Medicina Avanzada (RIMA); en la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Universidad de Barcelona); en la base de datos Scopus (Elsevier), en la base de datos Chemical Abstracts Service (CAS) de la American Chemical Society, en las bases de datos de EBSCO y en el Sistema de Información Científica Redalyc.

Edita:
Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.
Director: Facundo Lugones.
Editora: Lic. María Fernanda Cristoforetti.
Diseño gráfico: Marisa Kantor.
Curapaligüe 202, 9º piso, ofic. B (1406),
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481.
E-mail: comercial@lugones.com.ar
www.lugoneseditorial.com.ar

Año 60 • Volumen 60 • Nº 3 • Septiembre-diciembre de 2026
ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Imprenta: Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.: Curapaligüe 202 9º B, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro

Revista de la
Sociedad Argentina de Diabetes

Año 60 • Volumen 60 • Nº 3 • Septiembre-diciembre de 2026 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TABLA DE CONTENIDOS

EDITORIAL

- **Farmacología de la diabetes mellitus tipo 2 y el músculo esquelético: detectar, prevenir, tratar**
  Cristina Irene de la Mata 161

TRABAJOS ORIGINALES

- **Mortalidad atribuible a factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus en la Argentina, 2018**
  Andrés Conrado Peranovich 163

- **Asociación entre niveles de actividad física y perfil cardiometabólico en adultos de una comunidad urbana argentina**
  Natalia Sánchez, Santiago De Loredo, María Recanatesi, Silvia Gorban de Lapertosa, Daniel Croatto, Mercedes Bohner, Malena Estrugo, Francisco Rivera, María González Bagnes, Luis De Loredo, Claudio González 173

- **Efectos de una dieta de baja carga glucémica seguida de alimentación restringida en el tiempo en mujeres con obesidad y prediabetes: estudio piloto no controlado**
  Tomás Tale, Alejandro Dain Lerner, Enrique Majul 186

TRABAJOS DE REVISIÓN

- **Farmacoterapia antidiabética y músculo esquelético en diabetes mellitus tipo 2: revisión de alcance con implicancias para la prescripción de ejercicio de fuerza**
  Luz María Trujillo, Astrid von Oetinger G, Néstor Soto, Valentina Valenzuela 194

- **Farmacoterapia de la diabetes mellitus tipo 2: impacto sobre la masa, la calidad y la función del músculo esquelético. Revisión narrativa crítica**
  Martín Rodríguez 210

- **Bioinformática de sistemas aplicada a la elucidación de la progresión de la prediabetes a la diabetes mellitus tipo 2**
  Luís Jesuíno de Oliveira Andrade, Gabriela Correia Matos de Oliveira, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Osmário Jorge de Mattos Salles, Larissa Morgana Carvalho Santos, Luanna Lopes da Silva Ramos, Luís Matos de Oliveira 222

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- **Pharmacology of type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle: detect, prevent, treat**
  Cristina Irene de la Mata 161

ORIGINAL ARTICLE

- **Mortality attributable to risk factors in patients with diabetes mellitus in Argentina, 2018**
  Andrés Conrado Peranovich 163

- **Association between levels of physical activity and cardiometabolic profile in adults from an Argentine urban community**
  Natalia Sánchez, Santiago De Loredo, María Recanatesi, Silvia Gorban de Lapertosa, Daniel Croatto, Mercedes Bohner, Malena Estrugo, Francisco Rivera, María González Bagnes, Luis De Loredo, Claudio González 173

- **Effects of a low glycemic load diet followed by time-restricted feeding in women with obesity and prediabetes: a non-controlled pilot study**
  Tomás Tale, Alejandro Dain Lerner, Enrique Majul 186

REVIEW ARTICLE

- **Antidiabetic pharmacotherapy and skeletal muscle in type 2 diabetes mellitus: a scoping review with implications for resistance exercise prescription**
  Luz María Trujillo, Astrid von Oetinger G, Néstor Soto, Valentina Valenzuela 194

- **Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: impact on skeletal muscle mass, quality, and function. A critical narrative review**
  Martín Rodríguez 210

- **Systems bioinformatics applied to elucidating the progression from prediabetes to type 2 diabetes**
  Luís Jesuíno de Oliveira Andrade, Gabriela Correia Matos de Oliveira, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Osmário Jorge de Mattos Salles, Larissa Morgana Carvalho Santos, Luanna Lopes da Silva Ramos, Luís Matos de Oliveira 222

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Introducción

La Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) es una publicación científica arbitrada, mediante sistema de doble ciego, que edita con frecuencia cuatrimestral la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD, Ciudad de Buenos Aires, Argentina). Sus ediciones científicas se publican en los siguientes períodos de cada año: enero-abril, mayo-agosto y septiembre-diciembre a los que se agregan dos suplementos por ciclo anual. Habitualmente uno de ellos se dedica a congresos y jornadas de la SAD, y el otro a temas de interés particular.

Su objetivo es comunicar investigaciones y actualizaciones científicas de la Argentina y de América Latina sobre diabetes mellitus y ramas afines para propiciar el debate sobre las problemáticas vinculadas a la especialidad y brindar a la población médica información científicamente comprobable.

La Revista publica artículos originales e inéditos de investigación clínica o experimental, revisiones, actualizaciones, guías, consensos y recomendaciones, entre otros aspectos relacionados con la salud de las personas con diabetes. Está dirigida a médicos especialistas en la patología de referencia en particular, a médicos de todas las disciplinas en general que tengan interés en el área, investigadores y docentes, la publicación se edita en idioma español con resumen en español e inglés.

La Revista de la SAD fue creada en 1967 y, desde entonces, se publica en formato impreso. A partir de 2014 se edita, además, en soporte electrónico.

La Revista se reserva el derecho de aceptar o no las contribuciones recibidas, de conformidad con su alcance temático y con el cumplimiento de sus normas editoriales.

Las opiniones emitidas por los autores de los artículos son de su exclusiva responsabilidad.

Todos los trabajos presentados para preevaluación ante el Comité Editorial deben tener títulos en dos idiomas (español e inglés) y estar firmados por los autores con nombre/s y apellido/s completos, o tener declaración de autor institucional o indicar su origen. En cada documento debe constar el nombre completo de la institución de trabajo del autor o autores, o en su caso, declaración de trabajador independiente. En la mención de la afiliación de los autores es obligatorio el uso del nombre completo de la institución. Cada afiliación debe incluir provincia y país de la institución.

1. Objetivo y contenido

El presente reglamento se basa en los principios y objetivos orientadores del Estatuto de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), como así también en las guías de buenas prácticas ético-legales vigentes de las revistas médicas, en el Derecho Internacional aplicable de los Derechos Humanos y en el Derecho Positivo Vigente Argentino.

En los aspectos formales y metodológicos el presente reglamento es consistente con las disposiciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE por sus siglas en inglés) en particular con los "Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: redacción y edición para publicación biomédica". La versión integral de dichos requerimientos se ubica en: http://www.icmje.org/. El documento completo traducido al español por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), puede obtenerse en: http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf.

Del mismo modo, también se han consultado, y aplicado en sus partes pertinentes, las recomendaciones y guías para publicaciones de investigaciones médicas en http://www.equator-network.org, y su versión en castellano en http://www.espanol.equator-network.org.

En cuanto al estilo de redacción deberán adoptarse las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva ortografía de la lengua española. Se puede consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n37-tribuna-MJAguilarRuiz.pdf. En particular se indica que el estilo de la publicación en las expresiones numéricas es separar la parte entera de la parte decimal con una coma (0,001) y con un punto los miles (12.345,67) excepto el año calendario (2017).

Las publicaciones y Revista de la SAD consisten en distintos trabajos y comunicaciones, tanto en soporte digital como papel, destinadas a la difusión de los objetivos de la Sociedad vinculados tanto a la investigación clínica, básica, conductual, epidemiológica y/o social; como a la prevención, control y asistencia de la diabetes.

Las publicaciones y contenidos que se realicen desde la SAD, en cualquier formato y cualquiera sea su contenido, se consideran de propiedad intelectual de la Sociedad, renunciando de pleno derecho los autores que voluntariamente presenten sus trabajos para la publicación a la SAD; la responsabilidad por presentar las autorizaciones correspondientes a difundir materiales previamente publicados corre por exclusivamente de los autores que utilizaran la misma en sus trabajos.

El Comité Editorial estará integrado por tres directores y un secretario editorial. La actividad del secretario editorial es la única remunerada.

La SAD designará, a través de su Comisión Directiva, los miembros que integren el Comité Editorial de las Publicaciones y Revista de la SAD a propuesta de una terna de candidatos enviados por el Comité Editorial y/o sugeridos por la Comisión Directiva. La renovación de los miembros deberá ser secuencial cumpliendo un período de 6 años, renovables por un período consecutivo de dos años.

Para revestir la calidad de miembro del Comité debe tratarse de socios activos de la SAD, con una antigüedad no inferior a cinco años, sin antecedentes disciplinarios, con trayectoria acreditada en el campo de la Docencia y/o Investigación, y con ausencia de conflictos de interés potenciales o reales que puedan afectar la libertad de criterio y opinión. Los miembros del Comité Editorial no pueden formar parte de la Comisión Directiva de la SAD.

El Comité Editorial funcionará con plena autonomía debiendo garantizarse su libertad e independencia en la evaluación de los trabajos y en las decisiones que tome dentro del área de su competencia.

El Consejo Editorial estará integrado por representantes de los Comités de Trabajo y un representante del CIDEI. Cada Comité de trabajo deberá designar a un miembro por un período de 3 años, renovable por un período consecutivo. Tendrá como principal responsabilidad coordinar la comunicación entre su propio Comité de trabajo, el CIDEI y el Comité Editorial en relación con los trabajos de actualización periódicos de cada área, como así también sugerir temas y autores a invitar para la redacción de artículos de revisión, guías y recomendaciones. El Comité Editorial deberá reunirse (formato presencial, virtual o híbrido) al menos tres veces por año a fin de coordinar y hacer el seguimiento de las tareas del Consejo Editorial, reuniones cuyo contenido deberá quedar registrado en un libro de actas. La labor de la revista será informada anualmente por los miembros del Comité Editorial a la Comisión Directiva, quedando este informe registrado en el libro de actas.

2. Principios y pautas de alcance general

2.1 Protección de derechos y datos sensibles

Las publicaciones y Revista de la SAD serán respetuosas de las disposiciones legales vigentes aplicables, en particular aquellas vinculadas a la protección de datos personales y sensibles, a los derechos de los pacientes, y a las normas sobre protección de los derechos de los sujetos de investigación biomédica.

En referencia a las publicaciones que se realicen en el marco de investigaciones, debe tenerse presente que se han establecido estándares éticos y científicos tales como el Decálogo de Núremberg, la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, las Guías Éticas Internacionales para Investigación biomédica que involucra seres humanos, del CIOMS y de la OMS, las Guías para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Al mismo tiempo, debe considerarse la pertinencia de la Declaración Universal de los Derechos del Hombre de las Naciones Unidas, el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales y el Tratado sobre eliminación de distintas formas de tortura, entre otros, ya que se trata de normas tutoras de la dignidad e integridad de las personas involucradas en investigación biomédica.

En la actualidad también resultan un horizonte esencial para la evaluación de las publicaciones que involucren investigación biomédica, la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos, la Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos y la Declaración Internacional de Protección de Datos Genéticos y Proteómicos de la UNESCO, en general, y en particular el nuevo Código Civil y Comercial de la Nación que ha incorporado sendas disposiciones aplicables al ámbito de la investigación biomédica y en ciencias de la salud. Estas normas establecen la importancia de la revisión ética, jurídica y científica de la investigación biomédica, del proceso del consentimiento informado y de la protección apropiada de grupos vulnerables.

Conforme la Pauta II. E. sobre Privacidad y Confidencialidad del ICMJE los pacientes, cuyos datos figuren en las publicaciones y sean identificables deben prestar un consentimiento informado explícito para la autorización de la publicación de sus datos sensibles y personales. Este requerimiento debe ser de cumplimiento reforzado y estricto en el caso de publicación de datos de salud de personas menores de 16 años, donde se requerirá la autorización formal de sus representantes legales.

En el caso de presentación de resultados o datos vinculados a la investigación con seres humanos, los autores deben acreditar que la misma se realizó con autorización de la autoridad estatal pertinente, como así también del comité de docencia e investigación, y con la autorización y monitoreo del comité de ética en investigación.

Cuando se trate de estudios preclínicos con animales, deberá acreditarse el cumplimiento con las normas y recomendaciones vinculas a la protección de los derechos y bienestar animal y las guías vigentes para el cuidado y uso de animales de experimentación.

2.2 Conflictos de interés

A los efectos del presente reglamento se define el conflicto de interés cuando un interés de naturaleza secundaria (financiero, académico, labo-

ral) perturba, afecta o incide negativamente al interés primario en el contenido de la publicación (integridad, responsabilidad, derechos de pacientes, seguridad y calidad de datos).

En la presentación de los trabajos para ser evaluados por el Comité Editorial, todos los autores, sin excepción, deben manifestar, en calidad de declaración jurada, la presencia o ausencia de conflictos de intereses, sean de naturaleza aparente, potencial o real.

2.3 Aspectos éticos-regulatorios

Tal como se establece en la Declaración de Helsinki (punto 23, http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/), todos los estudios de investigación médica en seres humanos, sin importar su carácter experimental u observacional, incluyendo la investigación del material humano y de información identificable, deberán presentarse para su consideración, comentario, consejo y aprobación al Comité de Ética pertinente antes de iniciar el estudio. En la presentación de casos clínicos se deberá solicitar el consentimiento informado para la publicación de información personal. Si se trata de un estudio relacionado con el uso de fármacos, dispositivos, insumos o cualquier otro elemento con valor económico o el estudio recibió algún tipo de subvención parcial o total de un tercero (Universidad, Fundación, industria farmacéutica u otro) deberá incluirse la carta correspondiente de conflicto de interés.

También se deberá presentar una carta de conflicto de interés en caso de haber recibido becas, honorarios de consultoría, disertación o entrenamiento de disertantes o de haber recibido apoyo no monetario como inscripción a congresos o viajes, libros, fotocopias, equipamiento, apoyo administrativo o cualquier otro elemento de soporte personal o institucional en los últimos tres años y tenga relación directa o indirecta con la potencial publicación. Estos requisitos son indispensables para comenzar el proceso de revisión de un artículo enviado a la Revista de la SAD. Los estudios realizados con animales de experimentación deberán contar con la aprobación del Comité de Bioética institucional correspondiente.

Cabe aclarar que la Revista de la SAD sigue las recomendaciones del *International Committe of Medical Journal Editors* (ICMJE) por ejemplo en lo referente a "Responsabilidades del autor - Conflictos de interés" (http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/author-responsibilities–conflicts-of-interest.html).

3. Procedimientos operativos de aceptación y evaluación

El material enviado para su publicación será evaluado inicialmente por el secretario de redacción (o la persona que designe el Comité Editorial) para acreditar el cumplimiento de los requisitos formales para la admisión. El autor solicitante debe manifestar preliminarmente que se trata de un trabajo inédito, original y sin publicar.

Luego, en caso que sean acreditados los requerimientos de admisibilidad, el trabajo será sometido a la consideración de dos árbitros externos a designar por el Comité Editorial. Las distintas comunicaciones que se realicen entre la Secretaría de la Revista y el Comité Editorial, y entre estos y los autores, se realizará digitalmente a través de las direcciones de correo electrónico indicadas por cada una de las partes. Los datos personales del autor/res y de los evaluadores se mantendrán anonimizados.

Los aspectos más relevantes en la evaluación del manuscrito por parte de los revisores están contenidos en el "Formulario de Revisión"; ese formulario debería contener las pautas y recomendaciones establecidas por el ICMJE en el apartado II.E.2.

En el proceso de revisión debe asegurarse el anonimato de los revisores y los derechos de autor con el compromiso de la destrucción del material una vez concluida el proceso de evaluación; asimismo, debe preverse una indicación acerca de la existencia de algún conflicto de intereses que obligara al revisor a excluirse de la evaluación. Se debe dejar asentado en el formulario la justificación de la decisión del revisor marcando las fortalezas y debilidades del manuscrito, pudiendo efectuar sugerencias anónimas acerca de su contenido bajo la forma de comentarios para el/los autor/es y para el editor de la Revista.

La decisión final sobre la evaluación definitiva de los trabajos recaerá en el Comité Editorial, considerando las evaluaciones de los revisores; el Comité se reserva el derecho de aceptar o rechazar las contribuciones recibidas y, si fueran aceptadas, el orden de publicación y la sección donde publicarse. Además, el Comité Editorial puede sugerir cuando considere necesario las correcciones de estilo que considere oportunas. La aceptación o rechazo del material enviado a publicación y su fecha de publicación serán informadas oportunamente al autor responsable por correo electrónico.

En aquellos casos en que los evaluadores o el Comité lo estimen pertinente, podrá darse lugar a una solicitud de revisión de trabajos rechazados, cuando el mismo se presente considerando las observaciones realizadas por los revisores o el Comité.

Los trabajos finalmente aceptados y publicados solo podrán ser reproducidos con el permiso expreso del Comité Editorial, o en su defecto a través de una autorización de la máxima autoridad de la SAD.

3. 1 Procedimiento de remisión de trabajos

Los autores deberán cargar sus manuscritos en revistasad.com y loguearse (ver instructivo de carga de trabajos) y además remitirlos por correo electrónico a: revistasad@diabetes.org.ar. Los manuscritos deberán estar escritos a doble espacio mediante un procesador de texto, sobre una página configurada (indicar las características de diseño que el Comité y el responsable de la edición dispongan).

Los distintos trabajos que se publiquen en la Revista SAD pueden estar divididos en las siguientes categorías o secciones: artículos originales (trabajos completos y comunicaciones breves), artículos especiales, resúmenes o dossiers de presentaciones de Congresos de la SAD, artículos de revisión, informe de casos, imágenes en diabetes, comentarios editoriales (solo por invitación del Comité Editorial) y comentarios bibliográficos. La evaluación se realizará por revisores designados por el Comité Editorial con anonimización tanto de autores como de revisores.

Deberían consignarse las distintas tipologías, cantidad de caracteres, tipo de tablas, referencias, ilustraciones, figuras, extensiones, etc. (esto debería establecerse con el Comité y el responsable de la edición de las publicaciones y revistas).

3.2 Contenido y estructura de los trabajos

3.2.1. Artículos originales

1) Introducción: explicación causal sobre la motivación del trabajo y sus objetivos de forma clara y sintética. 2) Objetivos: se debe detallar en forma clara y precisa el objetivo general y debe resumir la meta final a la que apunta una investigación. Se centra en el propósito global y el objeto principal de estudio y le da orientación a todo el proyecto. Los objetivos específicos se derivan del objetivo general. Son metas más concretas que permitirán alcanzar el objetivo general. Se sugiere que no sean más de cuatro. Es importante que cada uno indique un propósito específico, deben ser concretos, acotados y realizables. 3) Materiales y métodos: indicación de la información disponible al momento de escribirse el trabajo, pormenorizado de tal manera que permita su reproducción (puede citarse la referencia donde debe constar los detalles requeridos); además de la información técnica, deben enumerarse las herramientas estadísticas utilizadas. 4) Resultados: deberá presentar los resultados en una secuencia lógica en el cuerpo del texto, los cuadros y las ilustraciones, evitando repetir en el texto los datos incluidos en las tablas o figuras; también se podrá hacer hincapié sucintamente de cualquier observación importante que los autores consideren. 5) Discusión: descripción de los aspectos novedosos o importantes del estudio y sus conclusiones, incluyendo las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, como así también las consecuencias para futuras investigaciones, evitando conclusiones no sustentadas por los resultados; y relacionando los resultados obtenidos con otros estudios relevantes. Se debe considerar la descripción de la contribución de cada autor al trabajo. 6) Reconocimientos: se deberá especificar con uno o más enunciados a: a) aquellas contribuciones que requieran un reconocimiento, pero que no justifiquen la autoría; b) el reconocimiento por las asistencias técnicas; c) la existencia de apoyo material y financiero, especificando la naturaleza de este. 7) Conflicto de intereses: incluir las declaraciones de cada uno de los autores mediante sus siglas; si ninguno de ellos las posee, puede incluir la siguiente frase o similar: "Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación con esta publicación".

3.2.2. Comunicaciones breves

Se refieren a la descripción de observaciones, presentación de situaciones clínicas, resultados preliminares, tecnología médica, procedimientos u otros aspectos de interés. La redacción y presentación del manuscrito es similar a la señalada en "Aspectos generales en la preparación del manuscrito".

La estructura tendrá las siguientes características: 1) Resumen en castellano y en inglés: la extensión máxima será de 150 palabras. No es necesario que sean estructurados. Deben incluir palabras clave (hasta cinco). 2) Relato: tendrá una extensión máxima de 1400 palabras de texto (excluye resúmenes, bibliografía y tablas o figuras), con no más de cuatro (4) ilustraciones (tablas, gráficos o fotografías). Escribir una breve introducción que destaque la importancia del tema, señalando las experiencias similares publicadas. Luego se describirá la observación o el cuadro clínico del paciente y finalmente se realizará una discusión o comentario. 3) Bibliografía: no se debe incluir más de 15 citas, respetando las instrucciones señaladas.

3.2.3. Presentación o informe de casos

La presentación o informe de casos tiene por propósito la enseñanza o novedad de casos clínicos que por su envergadura o excepcionalidad tengan significancia en el diagnóstico o tratamiento de la diabetes, debería

contar con los siguientes tramos: a) Introducción, b) Caso/s propiamente dicho, c) Discusión. En todos los casos deben tenerse presente las pautas de protección de datos personales y sensibles de los pacientes participantes.

Se refiere a la presentación de pacientes o serie de pacientes con una enfermedad inusual o con un cuadro clínico poco frecuente, cuya descripción tenga importancia en la práctica diabetológica y cumpla con al menos uno de los siguientes criterios: a) Efectos secundarios o interacciones adversas aún no comunicados o inusuales, relacionados con medicamentos; b) Presentación inusual de una enfermedad; c) Nuevas asociaciones o variaciones en el proceso de una enfermedad; d) Presentación, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad nueva o emergente; e) Una asociación inesperada entre enfermedades o síntomas; f) Un evento inesperado observado en el curso clínico de una enfermedad o en su tratamiento; g) Resultados o hallazgos que arrojan nueva luz sobre la posible patogénesis de una enfermedad o de un efecto adverso. La estructura será similar a la de las Comunicaciones breves.

Para ser considerado autor de una presentación de caso clínico es necesario haber contribuido con la idea, la elaboración intelectual, redacción y revisión del informe. La atención del paciente que se presenta no constituye un criterio de autoría. Puede dejarse constancia de ello en Agradecimientos.

Nota: tanto en Comunicaciones breves como en Presentación de casos, los editores podrán decidir la inclusión en la versión impresa solo del resumen y del abstract del manuscrito.

3.2.4. Artículos especiales

Se trata de informes científicos que pueden contener aportes y contribuciones al conocimiento de la diabetes, desde otras disciplinas no biomédicas, que contengan aspectos filosóficos, antropológicos, jurídicos, éticos o sociales, deberían por lo menos incluir un resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

3.2.5. Artículos de revisión

Estos trabajos serán elaborados por un experto en determinada área del conocimiento asociado al estudio de la diabetes y la convocatoria se realizará por invitación del Comité Editorial.

Los Consensos, Guías y Recomendaciones:

- Deberán ser propuestos desde los estamentos orgánicos de la Sociedad, en este caso el DEI, con el aval de Comisión Directiva, para definir las prioridades y constituir los grupos de trabajo.

- En caso de originarse en los Comité de Trabajo, estos deberán contar con la autorización y supervisión del DEI y de la Comisión Directiva.

- Para su publicación y difusión, además de la revisión habitual por pares, deberán contar con la aprobación de los organismos correspondientes de la Sociedad.

4. Citas y referencias

Las citas y referencias se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. Para favorecer la homogeneidad y claridad debe utilizarse el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Una completa muestra de referencias, en idioma español, puede encontrarse en el sitio: http://www.wame.org/urmreferenciasinter.pdf/

Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en el Index Medicus. Puede consultarse la "List of Journals Indexed in Index Medicus", que se puede obtener a través de la página de la Biblioteca en Internet: ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lsiweb.pdf

• Ejemplo 1 (revista): Relacione los seis primeros autores seguidos por et. al.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002 Jul 25; 347(4): 284-7.

Como opción, si una revista tiene paginación continua por volumen (como la mayoría de las revistas) se puede omitir el mes y el número de edición.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002; 347: 284-7.

• Ejemplo 2 (libro):

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

• Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, p. 465-78.

• Ejemplo 4 (abstract):

- Mosier D, Picchio G, Sabbe R, Lederman M, Offord R. Host and Viral Factors Influence CCR5 Receptor Blockade. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco. January 30-February 2, 2000 [abstract 497].

Mayor información sobre muestras de referencias puede consultarse en español en el sitio: http://www.wame.org/urmreferenciasinter.pdf

5. Tablas o cuadros e ilustraciones

Las tablas se presentarán en hojas separadas y escritas a doble espacio, numeradas en forma consecutiva en el orden que determina la primera referencia dentro del texto; cada una deberá ir acompañada de un pequeño título. Cada columna tendrá un encabezamiento corto. El material explicativo irá en notas al pie. En las notas al pie, además, habrá que explicar las abreviaturas no convencionales que aparezcan en cada tabla. Para ello se recurrirá a: http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html#h.

Las ilustraciones deben presentarse como archivo adjunto y además insertadas o colocadas en el cuerpo de texto. El archivo deberá tener formato JPG en la mejor resolución posible. Evite la utilización de fondos oscuros que perjudican la calidad de lectura de la información indicada. Los titulares y las explicaciones detalladas en las ilustraciones forman parte de las leyendas o epígrafes de las figuras y no de las ilustraciones mismas.

Las figuras serán dibujos profesionales o fotografías. Las fotografías deberán ser nítidas y preferentemente en diapositiva original (a 300 dpi, pegadas en el Word y enviadas por separado en formato JPG). Las letras, los números y los símbolos deberán ser claros y de tamaño suficiente como para que al reducirlos para su publicación resulten legibles. Los títulos y las explicaciones detalladas irán en las leyendas de las ilustraciones y no sobre las ilustraciones mismas. Cada figura deberá llevar pegada en su reverso una etiqueta donde se indique su número, el nombre del autor y una flecha que señale la parte superior.

Las fotomicrografías deberán tener marcadores de escala incluidos. Los símbolos, flechas o letras usados en las fotomicrografías tendrán que contrastar con el fondo. Las ilustraciones irán numeradas en orden consecutivo de acuerdo con el orden en que se las cita por primera vez en el texto.

Si se trata de una fotografía que ya ha sido publicada, se agradecerá a la fuente original y se adjuntará un permiso escrito del poseedor del copyright autorizando la reproducción del material. Las leyendas para las ilustraciones deberán estar escritas a doble espacio, en página separada, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras para señalar partes de las ilustraciones, habrá que identificarlos y explicarlos con claridad en la leyenda, así como aclarar la escala y el método de tintura en las fotomicrografías.

6. Abreviaturas y símbolos

Deben utilizarse solamente abreviaturas de uso común y estandarizado. No deben incluirse abreviaturas en los títulos, subtítulos, resúmenes y conclusiones. El término completo representado por la abreviatura debe preceder dicha abreviatura la primera vez que aparece en el cuerpo del texto, a menos de que se trate de una unidad estándar de medida.

7. Página principal e inicial

Debe tener el siguiente contenido: a) el título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo; b) título corto o "running title" con no más de 40 caracteres; c) el tipo o naturaleza del trabajo; d) el nombre y apellido de cada autor, con su más alto grado o grados académico(s) y filiación institucional; e) el nombre del o los departamento(s) e institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo; f) nombre, dirección postal, y dirección de correo electrónico del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito; g) fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos; h) el número de figuras y tablas que acompañan al manuscrito.

Es necesario que quienes figuren como autores deben haber participado activa y significativamente en la investigación o elaboración del manuscrito y hacerse responsables de todo su contenido. Esta nota inicial debe estar firmada por todos los autores, aceptándose una copia escaneada con las mismas.

8. Resumen y palabras clave

La segunda página debe incluir el resumen, aclarando los objetivos generales y particulares del trabajo, los aspectos metodológicos, hallazgos y conclusiones principales, con especial énfasis en las cuestiones novedosas o aportes significativos del trabajo, tiene que estar redactado en español e inglés. Al pie deben identificarse las palabras o frases claves, también en español e inglés.

Deben seleccionarse aquellas palabras o frases claves que puedan orientar a los referencistas en la indexación cruzada del artículo y que pudieran ser publicadas con el resumen. Se sugiere emplear los términos de la lista de los Encabezamientos de Temas Médicos (Medical Subject Headings, MeSH por sus siglas en inglés) del Index Medicus. Si no hay aún términos MeSH disponibles para las expresiones de reciente introducción, se pueden emplear palabras actuales. Mayor información puede encontrarse en http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 60 Nº 3 Septiembre-diciembre de 2026: 161-162 ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

EDITORIAL

Farmacología de la diabetes mellitus tipo 2 y el músculo esquelético: detectar, prevenir, tratar

Pharmacology of type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle: detect, prevent, treat

En esta edición de la Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) se publican dos revisiones sobre la farmacoterapia de la diabetes tipo 2 (DM2) y sus efectos sobre el músculo esquelético, a las que me referiré brevemente para luego realizar un recorrido histórico sobre el papel del músculo en la diabetes.

El artículo "Farmacoterapia antidiabética y músculo esquelético en diabetes mellitus tipo 2: revisión de alcance con implicancias para la prescripción de ejercicio de fuerza" destaca la relación de la obesidad y el sedentarismo con el aumento de la prevalencia de la DM2 y sus complicaciones. Enfatiza que la salud muscular debería considerarse dentro de la evaluación integral del tratamiento de la DM2. Cita un trabajo sobre los beneficios de la metformina en personas recién diagnosticadas, en el que se destaca como dato interesante la pérdida más precoz de masa muscular en las mujeres que en los hombres. En su revisión de alcance, refiere efectos desfavorables de las sulfonilureas y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en determinados contextos clínicos. Alerta, en especial, sobre su uso en personas con pérdida de peso previa, sedentarismo y fragilidad. Destaca la acción beneficiosa de la insulina por su efecto trófico sobre el músculo. En cuanto a las nuevas terapias incretínicas, señala que sus posibles efectos indeseables sobre el músculo dependen de la magnitud del déficit energético, la ingesta proteica, el nivel de actividad física y las características clínicas individuales (reserva muscular, control glucémico y comorbilidades). Presenta una propuesta concreta de evaluación inicial mediante pruebas funcionales factibles y sencillas y, de ser posible, estudios de composición corporal e incluso valoración de mioesteatosis. También propone el entrenamiento de fuerza y enfatiza la necesidad de acompañar con esta intervención los tratamientos con las nuevas terapias incretínicas. Asimismo, destaca la importancia de un aporte proteico suficiente y de individualizar el entrenamiento a partir de una evaluación previa. Se describen características generales sensatas.

El segundo artículo, "Farmacoterapia de la diabetes tipo 2: impacto sobre la masa, la calidad y la función del músculo esquelético. Revisión narrativa crítica", parte de la historia natural del músculo esquelético en la DM2 y de los mecanismos involucrados, como la resistencia a la insulina, la hiperglucemia crónica, la inflamación de bajo grado, la disfunción mitocondrial, la infiltración grasa intramuscular, las comorbilidades y, como no podía faltar, el sedentarismo. Su revisión de los efectos de cada tipo de medicamento es muy exhaustiva. Destaca la dificultad de sacar conclusiones a gran escala debido a la escasez de estudios que, antes de 2019, evaluaran indicadores de potencia y fuerza muscular, además de la masa muscular. Aun así, tomando datos de VigiBase y para prevenir posibles efectos adversos, recomienda acompañar el tratamiento con un adecuado aporte proteico y entrenamiento de fuerza (en referencia a los inhibidores de SGLT2). Respecto de las nuevas incretinas, señala que existen leves diferencias entre unas y otras, aunque la conclusión con la que coincido plenamente es la de "evitar fármacos que reducen masa magra", mensaje clínico al que sumaría la recomendación de "acompañar las terapias modernas de descenso ponderal con evaluación funcional, nutrición proteica adecuada y ejercicio de fuerza".

A modo de revisión histórica, en 1995, Andrew Prentice presentó el trabajo "Obesidad en Gran Bretaña: ¿gula o pereza?". Desde 1950, la prevalencia de la obesidad venía aumentando, a pesar de los intentos de frenarla mediante la reducción de la ingesta poblacional de energía y grasas. Ante la persistencia de esta tendencia, se incorporaron indicadores de sedentarismo correspondientes

al período 1965-1990, como las horas semanales frente a pantallas. Se observó una relación lineal entre el aumento de la obesidad y estos indicadores, a pesar de que la ingesta de energía y grasas no había aumentado[1].

En 2009, Ralph A. DeFronzo señaló, en su trabajo "La insulinorresistencia muscular es el defecto primario en la diabetes tipo 2", que esta alteración puede estar presente décadas antes de que se manifieste la hiperglucemia. ¡Cuánto nos dice esto sobre la importancia de la prevención![2].

En 2012, Gerald I. Shulman abordó, en el artículo "Integrando mecanismos para la insulinorresistencia: puntos comunes y eslabones perdidos", la presencia de depósitos ectópicos de grasa en el hígado y el músculo. Destacó que existen personas delgadas con resistencia a la insulina asociada con estos depósitos y otras que, según su índice de masa corporal (IMC), presentan sobrepeso u obesidad, pero conservan la sensibilidad a la insulina. Personalmente, destaco la importancia de los depósitos ectópicos de grasa[3].

En 2019, Alfonso J. Cruz-Jentoft et al. presentaron el consenso europeo revisado sobre la definición y el diagnóstico de la sarcopenia (EWGSOP2). En este documento, la sarcopenia se reconoce como una enfermedad muscular progresiva caracterizada por la disminución de la fuerza muscular, acompañada de una reducción de la cantidad o la calidad muscular. Su evaluación no debe limitarse a la masa muscular, sino que debe incorporar la fuerza y el rendimiento físico. Es más frecuente en adultos mayores, pero puede aparecer a edades más tempranas[4].

Finalmente, en 2026, Lin D et al. analizaron, en el artículo "Metabolismo del músculo esquelético en salud y enfermedad: mecanismos, intervenciones y perspectivas clínicas", el papel del músculo como órgano endocrino y su interacción bidireccional con otros órganos. Destacaron la producción de mioquinas inducida por el ejercicio, que actúan sobre el tejido adiposo, el tejido óseo y el páncreas, y, a través de este último, sobre el hígado. A su vez, diversas citoquinas, algunas de carácter inflamatorio, procedentes de otros tejidos pueden afectar tanto al músculo como a otros órganos. Recomiendo especialmente la lectura de este artículo a quienes deseen profundizar en la fisiología del músculo esquelético, un órgano esencial sobre el que influyen el sedentarismo, la actividad física, el ejercicio, la alimentación habitual y los medicamentos que utilizamos[5].

Cristina Irene de la Mata
Médica endocrinóloga

BIBLIOGRAFÍA

1. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? BMJ. 1995;311(7002):437-9. doi: 10.1136/bmj.311.7002.437.
2. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(Suppl 2):S157-63. doi: 10.2337/dc09-S302.
3. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell. 2012;148(5):852-71. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.017.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
5. Lin D, Zhang L, Huang C, Shao W. Skeletal muscle metabolism in health and disease: mechanisms, interventions, and clinical perspectives. iScience. 2026;29(3):115024. doi: 10.1016/j.isci.2026.115024.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 60 Nº 3 Septiembre-diciembre de 2026: 163-172 ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TRABAJO ORIGINAL

Mortalidad atribuible a factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus en la Argentina, 2018

Mortality attributable to risk factors in patients with diabetes mellitus in Argentina, 2018

Andrés Conrado Peranovich

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades no transmisibles más importantes a nivel mundial. Su prevalencia y la mortalidad prematura asociada han aumentado de forma continua, principalmente debido a los cambios en el estilo de vida que conducen al incremento de los factores de riesgo asociados con esta enfermedad.
Objetivos: analizar la cantidad de muertes atribuidas a factores de riesgo prevenibles en la población con DM.
Materiales y métodos: para estimar el impacto del estilo de vida en la mortalidad por DM, este trabajo analiza la cantidad de muertes que fueron atribuidas a factores de riesgo prevenibles en la Argentina en 2018, considerando la distribución geográfica según provincia. A partir de datos sobre las defunciones de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) y sobre los factores de riesgo relevados por la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) 2018, se estimó la mortalidad atribuible mediante el cálculo de la fracción atribuible poblacional.
Resultados: a nivel país, el 80,6% de las muertes por DM puede atribuirse a los factores de riesgo considerados, con diferencias variables entre las regiones. Las provincias con mayor porcentaje de muertes atribuibles se concentraron en el oeste y norte del país, mientras que los menores porcentajes se ubicaron en el noreste y sur, con valores intermedios en la zona centro.
Conclusiones: esta investigación pretende asistir con la disponibilidad de datos desagregados a nivel geográfico para orientar, en forma específica, intervenciones que promuevan estilos de vida saludables, lo que ha demostrado ser eficaz en otros países para disminuir los factores de riesgo estudiados.

Palabras clave: diabetes mellitus; mortalidad; factores de riesgo; demografía.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (163-172)

ABSTRACT

Introduction: *diabetes mellitus (DM) is one of the most important non-communicable diseases worldwide. Its prevalence and the premature mortality it causes have been continuously increasing, mainly due to lifestyle changes that lead to an increase in risk factors associated with this disease.*
Objectives: *to analyze the number of deaths attributed to preventable risk factors in the population with DM.*
Materials and methods: *to estimate the impact of lifestyle on DM mortality, this study analyzes the number of deaths attributed to preventable risk factors in Argentina in 2018, considering the geographical distribution by province. Using data on deaths from the Directorate of Health Statistics and Information and on risk factors identified by the Fourth National Survey of Risk Factors 2018, attributable mortality was estimated by calculating the population attributable fraction.*
Results: *at the national level, 80.6% of DM deaths can be attributed to the risk factors considered, with varying differences between regions. The provinces with the highest percentage of attributable deaths were concentrated in the west and north of the country, while the lowest percentages were located in the northeast and south, with the central region showing intermediate values.*
Conclusions: *this research aims to assist in providing geographically disaggregated data to specifically guide interventions that promote healthy lifestyles, which has proven effective in other countries for reducing the risk factors studied.*

Key words: *diabetes mellitus; mortality; risk factors; demography.*

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (163-172)

Doctor en Demografía, Médico especialista en Anatomía Patológica, Centro de Investigaciones y Estudios sobre Cultura y Sociedad (CIECS)-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Contacto del autor: Andrés Conrado Peranovich
E-mail: andrescpera@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 17/3/2026
Fecha de trabajo aceptado: 20/7/2026

Conflictos de interés: el autor declara que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la diabetes mellitus (DM) una de las cinco enfermedades no transmisibles (ENT) más importantes a nivel mundial. Esta afección metabólica se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre, que produce lesiones crónicas de los vasos sanguíneos y los nervios, derivando en complicaciones graves como enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal, ceguera, neuropatía y hasta amputaciones[1].

A diferencia de otras ENT importantes, la mortalidad prematura por DM ha aumentado de forma continua[2-5], al igual que su prevalencia en la población, que pasó del 7% al 14% entre 1990 y 2022[6]. Este incremento se produjo de manera más rápida en países de ingresos bajos y medios, donde existen mayores obstáculos para el acceso al tratamiento temprano. De esta forma, esta enfermedad se ha transformado en una de las principales causas de pérdida de años de vida saludable en la población[7].

Se estima que, en 2024, cerca de 589 millones de personas vivían con DM y que, para 2050, esta cifra aumentará a 853 millones[8]. En la Argentina, las investigaciones realizadas sobre el tema confirman esta misma tendencia de incremento[9,10,11], aunque algunos autores destacan la existencia de diferencias según el área geográfica de residencia[12,13]. En este sentido, estos autores afirman que las regiones más pobres del país (noroeste y noreste) son las que presentan mayor mortalidad por esta causa, mientras que la carga de DM (que incluye la morbilidad y la mortalidad) es mayor en las regiones de Cuyo y la Patagonia. Una explicación para estas diferencias podría estar en la distribución de la prevalencia de esta afección.

El aumento de la DM se ha vinculado principalmente a los cambios en el estilo de vida que conducen al incremento de los factores de riesgo asociados, como la obesidad, el alcoholismo, el hábito tabáquico, la alimentación poco saludable y la falta de actividad física, entre otros.

De lo anterior surge que el conocimiento del nivel y la distribución de estos factores de riesgo se constituye, entonces, en un importante medio de control y prevención de esta enfermedad a través de políticas sanitarias dirigidas a los sectores de la población más afectados. En ese sentido, el cálculo de la mortalidad atribuible a un factor de riesgo permite estimar el impacto que ese factor tiene en la mortalidad de los que padecen DM en particular y de la población en general.

OBJETIVOS

Con el objetivo de estimar el impacto del estilo de vida en la mortalidad por DM, se indagó acerca de la cantidad de muertes que fueron atribuidas a factores de riesgo prevenibles en la población con DM. En el análisis se hizo hincapié en la distribución geográfica de estas defunciones en la Argentina según provincia, sobre la base de los últimos datos disponibles correspondientes a 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio cuantitativo, transversal y analítico. La muestra estuvo constituida por personas de 18 años o más de cada una de las 24 provincias que conforman la República Argentina, tomando como referencia el año 2018.

Las muertes por DM fueron aquellas defunciones cuya causa registrada correspondió a los códigos E10 a E14 de la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).

Se consideraron las defunciones desagregadas por sexo, edad y provincia de residencia originadas en los registros permanentes y censos del Sistema Estadístico de Salud (SES) de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), dependiente del Ministerio de Salud de Argentina, para los años 2017 a 2019 inclusive[14]. Se utilizaron promedios móviles correspondientes al período 2017-2019, con el fin de evitar la sobreestimación o la subestimación de las causas de muerte en caso de que alguno de esos años presentara un número significativamente mayor o menor de defunciones por estas causas.

La mortalidad atribuible (MA) se refiere a la cantidad de defunciones que se producen en una población y que pueden atribuirse a la exposición a un determinado factor de riesgo. Para su cálculo se utilizó la fracción atribuible poblacional (FAP), que estima la proporción de muertes que se habrían evitado si la población no hubiera estado expuesta al factor de riesgo seleccionado.

$$MA = \text{defunciones registradas} \times FAP$$

En el cálculo de la FAP se considera la prevalencia y el riesgo relativo (RR) específico para cada factor de riesgo. La fórmula para realizar dicho cálculo es la siguiente:

$$FAP = \frac{Pe\ (RRadj-1)\ x\ 100}{RRadj}$$

donde Pe es la prevalencia del factor de riesgo en la población y RRadj es el RR ajustado del mismo.

La prevalencia de los factores de riesgo se obtuvo a partir de la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR 2018)[15], realizada por el Ministerio de Salud de la Nación en 2018, y que involucró a la población de viviendas particulares de áreas urbanas de 5000 o más habitantes de la Argentina. Para la selección de los factores de riesgo asociados a la DM, se tuvieron en cuenta dos aspectos: 1) la existencia de evidencia de asociación causal en la literatura académica; 2) la disponibilidad de datos de exposición de riesgo en encuestas representativas de la población a nivel nacional y provincial. A partir de estos criterios, se seleccionaron los siguientes factores de riesgo:

• Consumo de tabaco. Definido según las categorías de la ENFR 2018, que incluyen fumadores actuales y exfumadores.

• Fumador pasivo. Definido según la exposición al humo de tabaco ajeno, de acuerdo con los criterios de la ENFR 2018.

• Consumo de alcohol. Definido según la cantidad de alcohol (en gramos) consumida en promedio por día durante los últimos 30 días. Para su cálculo, a partir de los datos de la ENFR 2018, se consideraron los siguientes volúmenes y graduaciones, teniendo en cuenta promedios y diferencias entre varias bebidas: 1 trago de cerveza = 200 ml (graduación 5%); 1 trago de vino = 100 ml (graduación 13%); 1 trago de bebidas fuertes = 45 ml (graduación 40%). A partir de estos datos, se utilizó la siguiente fórmula para obtener la cantidad de alcohol consumida en gramos:

$$g\ de\ alcohol = \frac{trago\ (en\ ml)\ x\ cantidad\ (días)\ x\ graduación\ del\ trago\ x\ 0,785}{100}$$

• Contaminación ambiental. Medida a través de la concentración promedio mensual de partículas materiales finas menores de 2,5 micras (PM2.5), correspondiente a 2022 (único año disponible) (único año con datos disponibles). Este indicador se obtuvo a nivel provincial a partir de un trabajo realizado por investigadores de la Universidad Católica Argentina sobre vulnerabilidad sanitaria y calidad del aire[16].

• Inactividad o bajo nivel de actividad física. Según la categoría de la ENFR 2018, equivale a no realizar actividad física o a realizar una actividad física inferior a 600 MET-minutos por semana.

• Obesidad y sobrepeso. Se consideraron según las categorías establecidas en la ENFR, basadas en el índice de masa corporal (IMC) agrupado a partir del autorreporte. Se definió sobrepeso cuando el IMC fue igual o superior a 25 e inferior a 30, y obesidad cuando el IMC fue igual o superior a 30.

Por su parte, los RR específicos se obtuvieron de estudios de cohorte publicados, teniendo en cuenta la actualidad de los mismos, la disponibilidad de las fuentes de datos en la Argentina para calcular las categorías correspondientes y que los riesgos calculados hayan sido controlados estadísticamente con otras variables que podrían confundir el resultado (riesgos ajustados). Bajo estos criterios, se seleccionaron RR de los siguientes autores y poblaciones:

• Consumo activo y pasivo de tabaco. Categorizados en fumadores, exfumadores y fumadores pasivos[17].

• Consumo de alcohol. Clasificados en hombres con un consumo mayor a 60 g por día y mujeres con un consumo mayor a 50 g por día[18].

• Contaminación ambiental. Categorizada según concentración de PM2.5[2].

• Actividad física baja o inactividad[19].

• Obesidad y sobrepeso. Categorizados por sexo y grupos decenales de edad[20].

Se utilizó el método de ajuste parcial para realizar el cálculo de la FAP, considerando los RR ajustados mencionados para evitar, en lo posible, los sesgos de confusión.

Una vez estimada la FAP de cada factor de riesgo, se multiplicó la cantidad de defunciones por causas específicas por la FAP para estimar la mortalidad por enfermedades asociadas a cada factor de riesgo.

Es necesario mencionar que, a pesar del uso de RR ajustados, el número de muertes por una simple causa no puede ser agregado a través de factores de riesgo, porque pueden estar relacionados entre sí y no se cuenta con esa relación en la estimación de los FAP.

Todos los procedimientos se realizaron utilizando el *software* SPSS versión 23 y la herramienta de hojas de cálculo Excel. A los fines de asegurar

la reproducibilidad de los resultados expuestos, se incluyen tablas con los datos utilizados.

Esta investigación utilizó únicamente datos secundarios provenientes de fuentes oficiales, de acceso público, que cumplen con los criterios de anonimización establecidos por la Ley de Protección de los Datos Personales vigente en el país (Ley Nº 25.326). Por lo tanto, no fue necesario contar con el consentimiento informado ni con la aprobación de un Comité de Ética.

RESULTADOS

La Tabla 1 resume los resultados obtenidos sobre la mortalidad atribuible a los factores de riesgo considerados en esta investigación para pacientes con DM, con excepción de la obesidad y el sobrepeso. Se presenta el porcentaje de defunciones sobre el total de defunciones por DM y se resaltan los porcentajes más elevados en cada categoría.

A partir de los datos expuestos en la Tabla 1, se observó que el consumo de tabaco (actual o antecedente de tabaquismo) aportó, en promedio, el 7,9% de las muertes en pacientes con DM. Los mayores porcentajes se concentraron en la zona sur del país (Santa Cruz, Río Negro y Tierra del Fuego), aunque también se registraron en la zona oeste (Mendoza, Neuquén y Catamarca), donde superaron el 9%.

El consumo pasivo de tabaco también fue un factor asociado con la mortalidad por DM y representó el 4,1% de las muertes por esta enfermedad. Corrientes, Salta y Santiago del Estero fueron las provincias que presentaron los mayores porcentajes atribuibles a este factor, superando el 6,5% del total de defunciones.

Con respecto al consumo de alcohol en los varones con DM, este factor representó, en promedio, el 4% de las defunciones. Sin embargo, presentó una marcada variabilidad entre las provincias, con valores máximos en San Juan y Tierra del Fuego, donde superó el 10%, y valores mínimos, concentrados principalmente en el norte argentino, inferiores al 1%. En las mujeres, las defunciones atribuibles a este factor de riesgo no superaron el 0,1% en ninguna provincia del país.

La contaminación ambiental por partículas materiales finas (menores a 2,5 micras) representó una importante proporción de las muertes en la población estudiada, con un promedio del 24,7%. Este porcentaje fue mayor en provincias del sur, como Neuquén, Río Negro y Chubut, así como en el noroeste, en Salta y Tucumán; en todas estas provincias, la contaminación contribuyó a más del 30% de las defunciones. Por el contrario, las provincias más australes del país, Santa Cruz y Tierra del Fuego, presentaron los valores más bajos de contaminación ambiental.

La mayor cantidad de defunciones atribuidas a la inactividad física se registró en el norte argentino, particularmente en las provincias de Formosa, La Rioja, Catamarca y Misiones, donde el porcentaje de defunciones atribuibles superó el 11%. Para el total del país, la inactividad física representó el 8,7% de las muertes en pacientes con DM.

En la Tabla 2 se observa el impacto del exceso de peso sobre la mortalidad por DM. Este factor no representó defunciones atribuibles antes de los 40 años de edad y adquirió mayor relevancia a partir de los 50 años, con una mayor contribución en la población masculina. Sin embargo, este patrón no se observó en las provincias de Corrientes, La Pampa, Salta y San Juan, donde la mortalidad atribuible fue mayor en la población femenina. Para el total del país, la obesidad representó el 10% de la mortalidad en varones con DM y el 7% de la mortalidad en mujeres con DM.

Las mayores concentraciones se ubicaron en Río Negro, Neuquén y Santa Fe, con valores que superaron el 14% de las muertes. En las mujeres, los mayores porcentajes fueron inferiores y alcanzaron el 9% en Córdoba y Corrientes. No obstante, en San Juan el porcentaje de defunciones se equiparó al observado en los varones y superó el 14%.

En el caso del sobrepeso, también resultó evidente el efecto de la edad (mayor de 50 años) y del sexo masculino sobre la cantidad de muertes atribuibles a este factor de riesgo. El porcentaje de defunciones en varones con DM atribuibles al sobrepeso alcanzó el 7,8% para el total del país, con valores máximos en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y La Rioja (superiores al 10%), y en Buenos Aires y Jujuy (superiores al 9%). En las mujeres, los mayores porcentajes se registraron en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Formosa y Tierra del Fuego.

La Figura muestra el porcentaje de muertes atribuibles a todos los factores de riesgo analizados. A nivel nacional, el 80,6% de las muertes por DM se atribuyó a los factores de riesgo mencionados, con diferencias entre las regiones. Los territorios con mayores porcentajes de muertes atribuibles se concentraron en el oeste del país (San Juan, Mendoza, La Rioja, Neuquén y Río Negro) y en el norte (Salta, Jujuy y Formosa). Las provincias

con menores porcentajes de muertes atribuibles se ubicaron en el noreste del país (Chaco, Misiones y Corrientes), así como en Catamarca, San Luis, La Pampa y en la región más austral del territorio (Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego). La zona centro del país presentó valores intermedios.

Provincia	Tabaco	Fumador pasivo	Alcohol		Contaminación ambiental	Inactividad física
			Varón	Mujer		
Total país	7,9	4,1	4,0	0,0	24,7	8,7
CABA	8,9	2,3	5,9	0,0	22,0	6,9
Buenos Aires	8,5	4,2	5,5	0,0	22,1	8,7
Catamarca	9,7	4,9	1,0	0,0	22,3	11,7
Córdoba	7,8	2,9	3,0	0,0	27,5	9,1
Corrientes	5,2	6,8	1,6	0,0	22,1	8,1
Chaco	4,7	4,0	0,0	0,0	22,2	8,8
Chubut	8,0	2,0	2,0	0,0	31,0	7,0
Entre Ríos	8,1	3,6	7,4	0,0	22,0	7,4
Formosa	3,8	5,3	0,0	0,0	27,5	12,5
Jujuy	7,5	5,6	0,9	0,0	30,8	7,5
La Pampa	8,1	1,6	8,1	0,0	22,6	9,7
La Rioja	8,5	5,9	1,7	0,0	27,1	11,9
Mendoza	10,1	4,0	7,2	0,0	27,6	7,0
Misiones	6,8	4,5	0,0	0,0	22,3	11,0
Neuquén	9,0	1,8	2,9	0,0	31,0	9,0
Río Negro	10,7	0,8	0,0	0,0	31,3	10,7
Salta	7,7	6,7	1,3	0,0	31,0	10,2
San Juan	6,4	4,6	13,2	0,0	27,5	6,4
San Luis	7,0	6,1	6,1	0,0	21,9	8,8
Santa Cruz	10,8	4,3	5,4	0,0	14,0	9,7
Santa Fe	7,1	4,4	3,0	0,0	22,2	7,9
Santiago del Estero	6,6	6,6	2,0	0,0	27,8	9,3
Tucumán	7,7	3,8	0,0	0,0	31,1	8,7
Tierra del Fuego	10,7	3,6	10,7	0,0	14,3	7,1

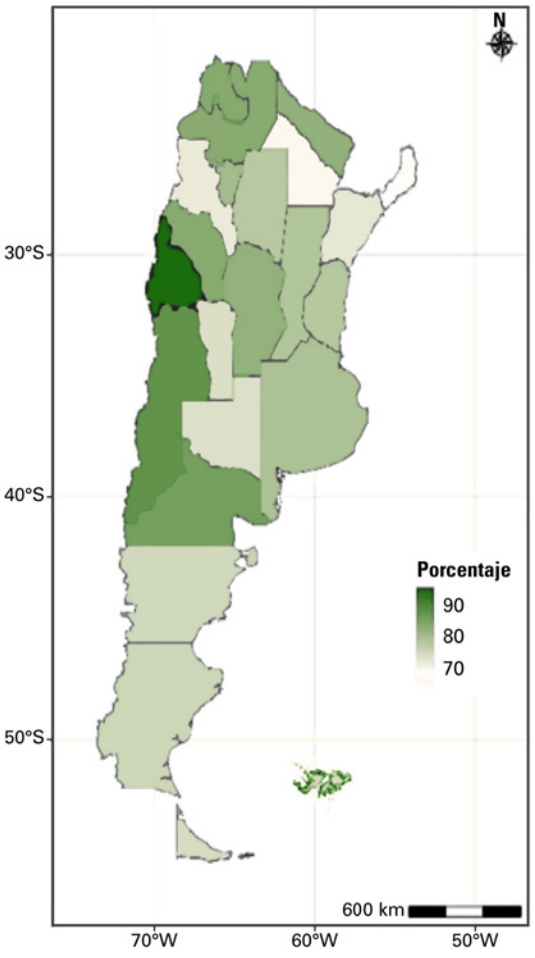
CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud.

Tabla 1: Mortalidad atribuible (en porcentaje de defunciones) por factores de riesgo seleccionados en la población con diabetes mellitus, según sexo y provincia. Argentina, 2018.

Provincia	Obesidad				Sobrepeso			
	Varones		Mujeres		Varones		Mujeres	
	40-49	50+	40-49	50+	40-49	50+	40-49	50+
Total país	0,1	9,9	0,1	6,8	0,0	7,8	0,0	4,7
CABA	0,0	8,2	0,0	7,9	0,0	13,4	0,0	8,5
Buenos Aires	0,1	9,1	0,2	6,0	0,1	9,4	0,0	4,5
Catamarca	1,0	9,7	0,0	4,9	0,0	2,9	0,0	2,9
Córdoba	0,2	10,1	0,0	9,9	0,1	6,7	0,1	4,0
Corrientes	0,0	6,5	0,0	9,4	0,0	5,9	0,0	4,9
Chaco	0,0	6,1	0,0	4,4	0,0	5,7	0,0	6,7
Chubut	0,0	9,0	0,0	7,0	0,0	6,0	0,0	4,0
Entre Ríos	0,0	10,0	0,0	5,8	0,0	8,1	0,0	5,2
Formosa	0,4	8,7	0,0	6,8	0,0	7,9	0,0	7,9
Jujuy	0,0	10,3	0,0	4,7	0,0	9,3	0,0	5,6
La Pampa	0,0	6,5	0,0	8,1	0,0	4,8	0,0	3,2
La Rioja	0,0	6,8	0,0	3,4	0,0	10,2	0,0	6,8
Mendoza	0,2	12,1	0,0	5,6	0,0	8,9	0,0	3,7
Misiones	0,3	10,1	0,0	3,7	0,0	4,5	0,3	3,9
Neuquén	0,0	14,8	0,0	4,7	0,0	8,3	0,0	6,5
Río Negro	0,0	16,0	0,0	5,3	0,0	6,1	0,0	4,6
Salta	0,3	5,1	0,3	6,4	0,0	6,7	0,0	5,1
San Juan	0,0	11,4	0,0	14,6	0,0	6,4	0,0	3,6
San Luis	0,0	7,0	0,0	5,3	0,0	7,9	0,0	2,6
Santa Cruz	0,0	11,8	0,0	6,5	0,0	8,6	0,0	4,3
Santa Fe	0,2	14,6	0,0	8,9	0,0	5,1	0,0	4,1
Santiago del Estero	0,0	9,9	0,0	4,0	0,0	7,3	0,0	2,6
Tucumán	0,0	12,0	0,0	5,2	0,0	6,3	0,0	4,1
Tierra del Fuego	0,0	10,7	0,0	3,6	0,0	7,1	0,0	7,1

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud.

Tabla 2: Mortalidad atribuible (porcentaje de defunciones) por obesidad y sobrepeso en la población mayor de 40 años con diabetes mellitus, según sexo, edad y provincia. Argentina, 2018.



Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud y del Instituto Nacional de Estadística y Censos.

Figura: Porcentaje de mortalidad atribuible a los factores de riesgo en la población con diabetes mellitus, según provincia. Argentina, 2018.

DISCUSIÓN

A pesar de la importancia que se le atribuye a la DM como una de las principales enfermedades crónicas no trasmisibles (ECNT) que afectan a la población, los estudios sobre el impacto de estos factores en los pacientes con DM en la Argentina han sido pocos y muy focalizados geográficamente[21-26].

En la Argentina, la carga de enfermedad atribuible al tabaquismo ha sido estimada por pocos autores[27-30]. Sin embargo, estas estimaciones se realizaron para el conjunto del país o para una única provincia, como en el caso de Barrenechea y Bolzán[29,30], y solo contemplaron las enfermedades cardiovasculares, respiratorias y tumorales.

Se conoce la relación que existe entre el tabaco y la DM, asociación que se analiza desde 1989[31]. El humo del tabaco afecta al páncreas de los fumadores, exfumadores y fumadores pasivos, alterando su capacidad para regular la producción de glucosa, induciendo la resistencia a la insulina mediante la activación del estrés oxidativo. Existe una cantidad creciente de evidencia procedente de estudios clínicos y epidemiológicos que destaca el papel del tabaco en la aparición y el empeoramiento de la DM2 y de las complicaciones de salud relacionadas con esta enfermedad[32]. Constituye por sí mismo un factor de riesgo independiente para la DM, que aumenta entre un 30% y un 40% en comparación con los no fumadores. Además, es un factor que depende de la dosis, pero permanece a pesar de dejar de fumar. El tabaco también afecta de manera importante a los fumadores pasivos, y esta relación ha sido evidenciada desde 2011[33].

El consumo de tabaco se asocia positivamente con un nivel socioeconómico bajo, expresado a través de una mayor prevalencia de consumo y una mayor cantidad de cigarrillos consumidos por día. El tabaquismo en grupos de edades jóvenes también es mayor en la población más pobre, así como su riesgo de muerte por este factor[34]. Según los resultados de la ENFR 2018, en la Argentina el 22,2% de los adultos fuma (26,1% de los varones y 18,6% de las mujeres), así como el 20% de los adolescentes. En nuestro país se estima que el consumo de tabaco ocasiona el 13% del total de las muertes anuales[34].

Por otro lado, numerosas investigaciones han analizado la relación entre el consumo de alcohol y la DM. Las conclusiones de los mismos asocian el consumo de alcohol con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, así como a mayores riesgos de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con DM. El alcohol disminuye los niveles de glucosa plasmática, siendo más intenso este fenómeno cuanto mayor es el IMC. Si bien los efectos del alcohol en el organismo son dosis dependientes, y se ha postulado la posibilidad de efectos beneficiosos de dosis pequeñas, las recomendaciones internacionales afirman que no existe ningún umbral de seguridad para este factor de riesgo, por lo que no se recomienda su ingesta en pacientes con DM.

En la Argentina, las muertes atribuibles al consumo de alcohol representaron el 3,6% de la población total en 2008[35]. Sin embargo, otras investigaciones[36] encontraron diferencias geográficas importantes, con provincias de la región noroeste que presentaron una mortalidad atribuible cercana al 10% por este factor.

Con respecto a la inactividad física, se ha convertido en un importante factor de riesgo vinculado al desarrollo de ECNT y, entre ellas, de la DM2. De hecho, se estima que el 9% de las muertes prematuras se asocia con la inactividad física, lo que equivale a 5,3 millones de muertes anuales en el mundo. Pero a pesar de que existe suficiente evidencia científica acerca de los beneficios de la práctica regular de actividad física, actualmente el 31,1% de la población adulta a nivel mundial no cumple con las recomendaciones mínimas sobre ejercitación[37]. En el caso de la Argentina, Ricart et al.[25] encontraron evidencia de que la práctica de actividad física, en especial la de carácter intenso, tendría un efecto preventivo/protector sobre el desarrollo de la DM2. Desafortunadamente, los resultados de la encuesta ENFR 2018 revelaron que el 57,1% de la población es sedentaria o tiene un nivel de actividad física bajo, y otro estudio multicéntrico realizado en 495 personas con DM2 evidenció que ese porcentaje llegaba al 52,3% para esta población[38]. Algunos de estos trabajos también mencionan la relación entre la inactividad física y el bajo nivel socioeconómico y educativo, destacando el valor del imaginario social sobre esta actividad.

En los últimos tiempos hubo un creciente interés en la contaminación ambiental como factor de riesgo para muchas enfermedades crónicas, entre ellas la DM. Según el programa *Global Burden of Disease (*GBD), la polución del aire es el octavo factor de riesgo de muerte entre los 79 considerados mundialmente, y se atribuye el 13,9% de las defunciones de personas con enfermedades cardiovasculares. En el caso de la DM, el 20% de la prevalencia de la misma a nivel mundial se asocia a la exposición a partículas de materia fina (2,5 micras)[39].

Si bien la relación entre la prevalencia de DM y la contaminación ambiental se había postulado ya en 2002[40], solo recientemente los estudios sugieren que una exposición crónica a la contaminación del aire podría conducir parcialmente a la aparición de la DM2 en etapas posteriores de la vida. A su vez, se han encontrado diferencias específicas por sexo, edad e IMC, relacionadas con susceptibilidades biológicas. Es así que las investigaciones actuales han revelado que la población adulta mayor, las mujeres y la población obesa tienen mayor riesgo de desarrollar DM2 por polución ambiental. Asimismo, también se han evidenciado diferencias sustanciales en la carga de DM2 atribuida a la contaminación por PM2.5 entre localidades geográficas y más aún entre países de bajos, medianos y altos ingresos[41]. De todas formas, existe todavía escasez de estudios que permitan profundizar sobre estas afirmaciones.

Resulta interesante la asociación que sugieren algunas investigaciones sobre la relación entre la disminución de la actividad física en lugares donde la polución del aire se ha incrementado (áreas de alto tránsito vehicular y emisión de gases). Esta relación podría influir o incluso mediar parcialmente la asociación entre la DM2 y la contaminación ambiental[41].

Los estudios sobre contaminación por PM2.5 en la Argentina también son escasos. Los resultados obtenidos por Bullo et al.[16] afirman que solo un 15% del territorio argentino presenta concentraciones aceptables de PM2.5 y destacan que este tipo de emisión se extiende de forma homogénea en todo el país, con mayores concentraciones en el norte, aunque con sectores de menor concentración en el noreste y el sudeste. En general, afirman que se concentra sobre todo en áreas urbanas y de actividad agrícola intensa.

La acumulación excesiva de grasa corporal induce alteraciones metabólicas, entre las que se encuentra la resistencia a la insulina, un factor determinante en el desarrollo de la DM2. Es así que la pérdida de peso se asocia con un mejor pronóstico para las personas obesas y para aquellas con DM2 y sobrepeso. Se conoce el beneficio del mejor control glucémico en pacientes con DM2 que han perdido peso, mientras que el exceso de peso corporal se asocia con el riesgo de complicaciones cardiometabólicas, que son las principales causas de morbilidad y mortalidad en personas con DM2 y obesas.

En la Argentina, las cifras de la Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNYS 2019) muestran que en la población adulta la prevalencia de exceso de peso fue del 67,9% (34% sobrepeso, 33,9% obesidad), mientras que en la población de 5 a 17 años la proporción de sobrepeso y obesidad fue del 20,7% y el 20,4% respectivamente. Sin embargo, cuando se analiza la carga de enfermedad y mortalidad, el 60% se asocia a un IMC superior a 30[42].

Por su parte, los resultados de la ENFR muestran que el exceso de peso por autorreporte (la suma del sobrepeso y la obesidad), aumentó casi un 75% entre 2005 y 2018, siendo mayor esta prevalencia en los varones y en los grupos sociales de menores ingresos[43].

Según Acosta et al.[44], durante el período 2008-2010, el 5,7% de las muertes en varones y el 5,3% de las muertes en mujeres se atribuyeron al exceso

de peso. Estos porcentajes fueron similares a los encontrados en Francia (5,8%) e inferiores a los hallados en Chile (9,8%) y Estados Unidos (13%).

El cálculo de la mortalidad en pacientes con DM atribuible a la obesidad y el sobrepeso tiene un antecedente en la Argentina. Elgart et al.[45] estimaron la mortalidad atribuible a varias causas, entre ellas la DM, para el año 2007 a nivel nacional en la Argentina.

A fines comparativos, se destacan las estimaciones realizadas por el programa GBD, referentes a 2018 y disponibles únicamente a nivel nacional, que muestran valores de defunciones atribuibles a los factores de riesgo estudiados similares a los obtenidos en esta investigación, excepto para el caso del exceso de peso, donde los valores obtenidos triplican las estimaciones del GBD. Una diferencia similar con los valores del GBD también puede apreciarse en otra investigación previa realizada en la Argentina sobre el tema[45].

Finalmente, se describen las limitaciones de esta investigación relacionadas con la calidad de las fuentes de datos de mortalidad y factores de riesgo en la Argentina. En el caso de las defunciones, Ribotta[46] estima un 8,1% de causas mal definidas en los registros oficiales, con niveles de exactitud diferentes según provincias, lo que podría derivar en un subregistro de la mortalidad por la enfermedad estudiada. Este subregistro podría verse favorecido, además, al considerar únicamente la causa básica de muerte en los datos de mortalidad, pues es frecuente que las comorbilidades contribuyan a la muerte de personas con DM, y que estas reemplacen a la DM en el certificado de defunción.

En el caso de los factores de riesgo, su fuente constituye una encuesta con alcance limitado (aunque representativa), que además solo contemplan localidades o aglomerados urbanos de 5.000 habitantes o más.

En relación con los riesgos relativos, los mismos fueron relevados de fuentes secundarias que responden a cohortes no locales, lo cual podría producir diferencias derivadas del contexto poblacional.

Por otro lado, no debemos olvidar que el análisis de datos agregados no permitió hacer inferencias de causalidad individual (falacia ecológica). Del mismo modo, la falta de disponibilidad de datos no solo limitó la comparabilidad de algunos resultados obtenidos (en el caso de la contaminación ambiental), sino que además no permitió realizar estimaciones más actuales. Esto último resulta relevante, sobre todo considerando que los cambios socioeconómicos y culturales que se han producido en los últimos años pueden haber modificado, aunque sea parcialmente, los estilos de vida de la población estudiada.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible muestra el impacto que tienen algunos factores de riesgo sobre la prevalencia de la DM y el desarrollo de complicaciones en las personas con esta enfermedad, lo que deteriora su calidad de vida y disminuye su rendimiento laboral y su capacidad de desarrollo personal. La implementación de intervenciones que promuevan estilos de vida saludables es una herramienta que ha demostrado ser eficaz en otros países para reducir estos factores de riesgo. Esta investigación pretende asistir con la disponibilidad de datos desagregados a nivel geográfico para orientar en forma específica este tipo de intervenciones que podrían mejorar la salud de la población con un costo económico bajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. Complicaciones [Internet]. Bruselas: International Diabetes Federation; 2026 [citado 20 Jul 2026]. Disponible en: https://idf.org/es/about-diabetes/complications/.
2. Global Burden of Disease (GBD) 2019 Diabetes in the Americas Collaborators. Burden of diabetes and hyperglycaemia in adults in the Americas, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(9):655-667. doi:10.1016/S2213-8587(22)00186-3.
3. Zhu R, Zhou S, Xia L and Bao X. Incidence, morbidity and years lived with disability due to type 2 diabetes mellitus in 204 countries and territories: trends from 1990 to 2019. Front. Endocrinol. 2022; 13:905538. doi: 10.3389/fendo.2022.905538.
4. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023;402(10397):203-234. doi:10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
5. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, Song X, Ren Y, Shan PF. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. Sci Rep 2020; 10(1):14790. doi: 10.1038/s41598-020-71908-9.
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. Lancet. 2024;404(10467):2077-2093. doi:10.1016/S0140-6736(24)02317-1. Erratum in: Lancet. 2025;405(10485):1146. doi:10.1016/S0140-6736(25)00620-8.
7. World Health Organization. World health statistics 2025: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [citado 20 Jul 2026]. Disponible en: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/c992fbdc-11ef-43db-a478-7e7a195403ae/content.
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025.
9. Hernández H, Macías G. Análisis de la tendencia temporal de la mortalidad por diabetes mellitus en Argentina, 1990-2013. Rev Panam Salud Publica 2017; 41:e73.

10. Gonzalez L, Caporale JE, Elgart JF, Gagliardino JJ. The burden of diabetes in Argentina. Glob J Health Sci. 2015;7(3):124-133. doi:10.5539/gjhs.v7n3p124.
11. Agudelo-Botero M, Dávila-Cervantes CA .Carga de la mortalidad por diabetes mellitus en América Latina 2000-2011: los casos de Argentina, Chile, Colombia y México. Gaceta Sanitaria 2015; 29(3): 172-177. doi:10.1016/j.gaceta.2015.01.015
12. Marro MJ, Cardoso AM, Leite IDC. Desigualdades regionales en la mortalidad por diabetes mellitus y en el acceso a la salud en Argentina. Cad Saude Publica. 2017;33(9):e00113016. doi:10.1590/0102-311X00113016.
13. Peranovich A. Distribución provincial de la carga de diabetes mellitus en Argentina. Año 2018. SaberEs. 2024;16(1):75-91. doi:10.35305/s.v16i1.285.
14. Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS). Datos estadísticos de salud. Bases de datos sobre defunciones [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2026 [citado 15 Ene 2026]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/salud/deis/datos/defunciones.
15. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Bases de datos de encuestas de salud. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) 2018 [Internet]. Buenos Aires: INDEC; 2018 [citado 15 Ene 2026]. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/indec/web/Institucional-Indec-BasesDeDatos-2.
16. Bullo M, Lakkis G, Pustilnik M, Bonfiglio JI, Di Pasquale R, González LM, et al. The relationship between PM2.5 and health vulnerability in Argentina in 2010. Atmosphere 2023; 14: 1662. doi:10.3390/atmos14111662
17. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3(12): 958-67. doi:10.1016/S2213-8587(15)00316-2.
18. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2009;32(11):2123-2132. doi:10.2337/dc09-0227.
19. Lee I, Shiroma E, Lobelo F, Puska P, Blair S, Katzmarzyk P, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. The Lancet 2012; 380(9838):219-229
20. Flor LS, Campos MR, Oliveira AF, Schramm JMA. Diabetes burden in Brazil: fraction attributable to overweight, obesity, and excess weight. Rev Saude Publica. 2015;49:29. doi:10.1590/S0034-8910.2015049005571.
21. Karavaski N, Ernst G, Peña S, Zuccotti A, Curriá M. Factores riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en empleados de un hospital de la Ciudad de Buenos Aires. Fronteras en Medicina. 2020;15(4):264-267. doi:10.31954/RFEM/202004/0264-0267.
22. Pronsky L, Irazabal C, Amor M, Ortiz de Latierro S, de Brito J, Tapia B, et al. Estimación del riesgo de diabetes tipo 2 en el primer nivel de atención. Rev Arg Med. 2019;7(2):90-94.
23. Russo MP, Grande-Ratti MF, Burgos MA, Molaro AA, Bonella MB. Prevalencia de diabetes, características epidemiológicas y complicaciones vasculares. Arch Cardiol Mex. 2023;93(1):30-36. doi:10.24875/ACM.21000410.
24. Sposetti G, Fuentes N, Aguirre MF, Ballejo C, Marro MJ, Uez OC, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular en adultos de Mar del Plata-Batán, 2015-2016. Rev Argent Salud Pública 2020; 12:e26.
25. Ricart JP, Angelini JM, Espeche W, Etchegoyen G, Fantuzzi G, Garcia S, et al. Actividad física y factores de riesgo cardiovascular: evidencia de su interrelación a nivel nacional. Rev Argent Endocrinol Metab. 2018;55(4):218-224.
26. Flores-Sosa PL. Determinantes de la diabetes mellitus en la Argentina: evidencia a partir de una encuesta de factores de riesgo [tesis de licenciatura no publicada]. Salta: Facultad de Ciencias Económicas, Jurídicas y Sociales, Universidad Nacional de Salta; 2024.
27. Rossi SM, Royer ME, Leguiza J, Irurzun A. Carga global de enfermedad por tabaquismo en la Argentina. Resumen de los resultados [Internet]. Buenos Aires: Programa Vigi+A, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación; 2003. Disponible en: https://iah.salud.gob.ar/doc/Documento164.pdf.
28. Alcaraz A, Caporale J, Bardach A, Augustovski F, Pichon-Riviere A. Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Argentina y potencial impacto del aumento de precio a través de impuestos. Rev Panam Salud Publica 2016;40(4):204-12.
29. Barrenechea GG, Cali RS. Mortalidad atribuible al tabaquismo en Tucumán, Argentina 2001-2010. Medicina (Buenos Aires) 2016;76(5):287-293.
30. Bolzán AG, Heck HF, Rey S. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en la Provincia de Buenos Aires. Estimación a partir de las Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo. Rev Argent Cardiol. 2023;91:197-204. doi:10.7775/rac.es.v91.i3.20630
31. Marcia-Erazo B, Gormaz JG. Tabaquismo y diabetes mellitus: evidencia científica e implicancias en salud pública. Rev Chil Endocrinol Diabetes 2013;6(3):115-123.
32. Yuan S, Xue HL, Yu HJ, Huang Y, Tang BW, Yang XH et al. Cigarette smoking as a risk factor for type 2 diabetes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. J Public Health (Oxf). 2019 Jun 1;41(2):e169-e176. doi:10.1093/pubmed/fdy106.
33. Zhang L, Curhan GC, Hu FB, Rimm EB, Forman JP. Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2011;34(4), 892-897. doi:10.2337/dc10-2087.
34. Mejía R. Inequidad en salud y consumo de tabaco. Rev Arg Med 2021;9(3):187-190
35. Acosta LD, Bertone CL, Pelaez E. Mortalidad y años de esperanza de vida perdidos a causa del consumo de alcohol en Argentina: 2008. Poblac Salud Mesoam. 2012;9(2):1-21. doi:10.15517/PSM.V9I2.724.
36. Bertone CL, Torres VE, Andrada MJ. Mortalidad relacionada con el consumo de alcohol y su impacto en la esperanza de vida de la población del Noroeste Argentino, 2011. Rev Bras Est Pop. 2018;35(2):e0048. doi:10.20947/S0102-3098a0048.
37. Milione H, Parodi R, Buchaca-Faxas E, Rojas-Orellana L, Fortuna-Peralta ML, Coral-Cristaldo C. Sedentarismo y riesgo cardiovascular. Medicina (Buenos Aires) 2023; 83(Supl.1):11-13.
38. Gómez-Martín C. Actividad física en diabetes mellitus tipo 2. Rev Argent Diabetes. 2020;54(3 Supl):47-47. doi:10.47196/diab.v54i3Sup.321.
39. Hou Z, Wang Y, Chen Z, Sun S, Xie N, Chen Y, Wang L, Lin F, Zhao G. Exposure to air pollution and the risk of type II diabetes mellitus: a time-series study. Front Endocrinol. 2024; 15:1482063. doi:10.3389/fendo.2024.1482063
40. Lockwood AH. Diabetes and air pollution. Diabetes Care 2002;25:1487-8. doi:10.2337/diacare.25.8.1487.
41- Li Y, Xu L, Shan Z, Teng W, Han C. Association between air pollution and type 2 diabetes: an updated review of the literature. Therapeutic advances in endocrinology and metabolism 2019; 10. doi:10.1177/2042018819897046
42. Bragagnolo JC, Frechtel G, Mazza CS. Diabetes y obesidad. Dos enfermedades enlazadas. Rev Soc Arg Diab 2022;56(1):1-4.
43. Mociulsky J. Situación de la obesidad y la diabetes mellitus en la Argentina. Rev Soc Argen Diab. 2022;56(3 Supl):34-35. doi:10.47196/diab.v56i3Sup.527.
44. Acosta LD, Pelaez E. La mortalidad atribuible al sobrepeso y obesidad en Argentina y Chile. Coyuntura Demográfica 2016;10(7):77-85.
45. Elgart J, Pfirter G, González L, Caporale J, Cormillot A, Chiappe ML, Gagliardino J. Obesidad en Argentina: Epidemiología, morbimortalidad e impacto económico. Revista Argentina de Salud Pública 2010;1(5):6-12.
46. Ribotta BS. Causas de defunción mal definidas en las provincias de Argentina, 2001-2013. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud 2016;14(3): 86-95.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 60 Nº 3 Septiembre-diciembre de 2026: 173-185 ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TRABAJO ORIGINAL

Asociación entre niveles de actividad física y perfil cardiometabólico en adultos de una comunidad urbana argentina

Association between levels of physical activity and cardiometabolic profile in adults from an Argentine urban community

Natalia Sánchez[1], Santiago De Loredo[2], María Recanatesi[1], Silvia Gorban de Lapertosa[3], Daniel Croatto[4], Mercedes Bohner[5], Malena Estrugo[5], Francisco Rivera[5], María González Bagnes[5,6], Luis De Loredo[2], Claudio González[5]

RESUMEN

Introducción: la inactividad física es uno de los principales determinantes modificables de las enfermedades no transmisibles. En la Argentina, las encuestas nacionales muestran que el 64,9% de los adultos no alcanza los niveles recomendados de actividad física, en un contexto de escasez de datos poblacionales locales, en particular en ciudades intermedias. Una situación similar se observa en otras ciudades de Latinoamérica.
Objetivos: describir la distribución de las categorías de actividad física (sedentaria, activa laboral, activa recreativa y deportiva) en una comunidad urbana de la provincia de Santa Fe, y analizar su asociación con indicadores cardiometabólicos.
Materiales y métodos: estudio transversal con componente analítico, derivado del "Estudio El Trébol", realizado en una comunidad urbana de nivel socioeconómico medio de la ciudad de El Trébol (Santa Fe). Se evaluaron 860 adultos (54,4% mujeres; edad media 45,5±16,1 años) mediante encuestas domiciliarias y evaluaciones antropométricas, clínicas y bioquímicas. La actividad física se clasificó en cuatro categorías; se describió su frecuencia y se analizaron asociaciones univariadas (razones de prevalencia) y multivariadas (regresión logística ordinal, modelo de *odds* proporcionales) con diabetes mellitus (DM), obesidad, hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, ajustando por edad, sexo y comorbilidades.
Resultados: el 25,8% de los participantes fue clasificado como sedentario, el 14,5% como activo laboral, el 43,5% como activo recreativo y el 16,2% como deportista; un 47,7% presentó actividad física insuficiente según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los sedentarios mostraron el perfil cardiometabólico más desfavorable, mientras que los deportistas presentaron los valores más favorables de índice de masa corporal, perímetro de cintura, glucemia, perfil lipídico y tensión arterial. Todas las categorías de actividad física, en comparación con el sedentarismo, se asociaron con menor prevalencia de DM, obesidad, HTA y alteraciones lipídicas, con tendencia lineal significativa (p<0,001). En el modelo multivariado, la edad (OR 1,014; IC 95% 1,004-1,024), la DM (OR 2,251; IC 95% 1,454-3,484) y la obesidad (OR 1,922; IC 95% 1,450-2,547) se asociaron de manera independiente con menores niveles de actividad física, ajustadas por sexo, HTA, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.
Conclusiones: en esta población urbana argentina, mayores niveles de actividad física, en particular de tipo recreativo y deportivo, se asociaron de manera consistente y gradual con un perfil cardiometabólico más favorable, lo que refuerza la relevancia de promover estilos de vida activos como estrategia de prevención cardiovascular en el ámbito comunitario.

ABSTRACT

Introduction: *physical inactivity is one of the main modifiable determinants of noncommunicable diseases. In Argentina, national surveys show that 64.9% of adults do not reach recommended physical activity levels, in a context of scarce local population-based data, particularly in intermediate-sized cities. A similar situation is observed in other Latin American cities.*
Objectives: *to describe the distribution of physical activity categories (sedentary, occupational, recreational, and sports) in an urban community of Santa Fe Province, Argentina, and to analyze their association with cardiometabolic indicators.*
Materials and methods: *cross-sectional study with an analytic component, derived from the "El Trébol Study," conducted in a middle-socioeconomic urban community in the city of El Trébol (Santa Fe). A total of 860 adults (54.4% women; mean age 45.5±16.1 years) were evaluated through household surveys and anthropometric, clinical, and biochemical assessments. Physical activity was classified into four categories, its frequency was described, and univariate (prevalence ratios) and multivariate (ordinal logistic regression, proportional-odds model) associations with diabetes mellitus (DM), obesity, hypertension, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia were analyzed, adjusting for age, sex, and comorbidities.*
Results: *overall, 25.8% of participants were classified as sedentary, 14.5% as occupationally active, 43.5% as recreationally active, and 16.2% as engaged in sports; 47.7% reported insufficient physical activity per WHO criteria. Sedentary individuals had the least favorable cardiometabolic profile, whereas those engaged in sports had the most favorable body mass index, waist circumference, glycemic and lipid profiles, and blood pressure. All active categories were associated with lower prevalence of DM, obesity, hypertension, and lipid abnormalities compared with sedentary behavior, with a significant linear trend (p<0.001). In the multivariate model, age (OR 1.014; 95%CI 1.004-1.024), DM (OR 2.251; 95%CI 1.454-3.484), and obesity (OR 1.922; 95%CI 1.450-2.547) were independently associated with lower physical activity levels, adjusted for sex, hypertension, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia.*
Conclusions: *in this Argentine urban population, higher levels of physical activity-particularly recreational and sports-related-were consistently and gradually associated with a more favorable cardiometabolic profile, supporting the promotion of active lifestyles as a community-based cardiovascular prevention strategy.*

Palabras clave: actividad física; enfermedades cardiometabólicas; diabetes mellitus tipo 2; obesidad; conducta sedentaria; estudios transversales.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (173-185)

Key words: *physical activity; cardiometabolic risk factors; diabetes mellitus, type 2; obesity; sedentary behavior; cross-sectional studies.*

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (173-185)

[1] Secretaría de Desarrollo Humano y Acción Comunitaria e Intendencia Municipal de la Ciudad de "El Trébol", Santa Fe, Argentina
[2] Servicio de Diabetes, Hospital Privado de Córdoba, Córdoba, Argentina
[3] Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina
[4] Mains Blues Health Center, Rafaela, Santa Fe, Argentina
[5] Departamento de Farmacología, Instituto Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires 1430, Argentina
[6] Centro de Evaluación de Tecnologías y Análisis de Decisión en Salud (CETADS), Instituto Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María González Bagnes
E-mail: marygb05@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 2/6/2026
Fecha de trabajo aceptado: 11/8/2026

Conflictos de interés: la Dra. Natalia Sánchez actualmente se desempeña como Intendente municipal de la ciudad de El Trébol. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La inactividad física ha sido reconocida de manera consistente como uno de los principales determinantes modificables de las enfermedades no transmisibles[1]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que una proporción considerable de la población adulta no alcanza los niveles mínimos recomendados de actividad física, situación que incrementa el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidad, hipertensión arterial (HTA), dislipidemias y enfermedad cardiovascular[2,3].

A nivel fisiológico, la actividad física regular promueve la captación de glucosa mediada por mecanismos insulinoindependientes, mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la inflamación sistémica de bajo grado, favorece la oxidación de lípidos y contribuye a un balance energético negativo sostenido. Estos efectos se traducen en mejoras del perfil glucémico, lipídico y hemodinámico[4,5].

En América Latina, y particularmente en la Argentina, se observa un aumento sostenido del sedentarismo asociado a cambios sociales, laborales y ambientales. En los últimos años, la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo ha documentado que un 64,9% de la población adulta no alcanza los niveles de actividad recomendados, coexistiendo con una creciente prevalencia de sobrepeso, obesidad, HTA y DM[6]. Este contexto ha reforzado la necesidad de disponer de estudios comunitarios que combinen datos autorreportados de actividad física con mediciones clínicas y bioquímicas objetivas.

Pese a que existe amplia evidencia internacional acerca de los beneficios del ejercicio físico, la producción de datos poblacionales locales -particularmente en ciudades intermedias de la Argentina- continúa siendo escasa. Estas poblaciones suelen presentar características sociodemográficas propias, patrones de actividad laboral específicos y distintos niveles de acceso a actividades recreativas y deportivas. En este marco, resulta fundamental comprender cómo se distribuyen los niveles de actividad física y cómo se relacionan con el perfil cardiometabólico en comunidades concretas.

El "Estudio El Trébol" surgió con el objetivo de establecer la prevalencia de DM en una comunidad urbana de la provincia de Santa Fe, así como la de varias comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular[7]. Asimismo, aunque se trate de un objetivo secundario, es capaz de aportar evidencia epidemiológica robusta respecto de la relevancia de la inactividad física en este contexto. Este estudio combina la evaluación de múltiples factores de riesgo con la medición estandarizada de parámetros metabólicos y la clasificación detallada de la actividad física en cuatro categorías: sedentaria, activa laboral, activa recreativa y deportiva. Esta clasificación, con ciertas limitaciones, permite distinguir entre actividad física obligatoria -por ejemplo, la vinculada al trabajo- y la actividad física elegida voluntariamente, como la recreativa o deportiva, que suele reflejar en algunos estudios mayores niveles de motivación y adherencia a estilos de vida saludables. Ciertamente, además, los individuos que declaran desarrollar una actividad deportiva suelen ejercitar de manera moderada o intensa más de

150 minutos por semana, umbral que parece asociarse consistentemente con un mejor estado cardiometabólico que aquel encontrado en quienes se ejercitan menos intensamente[3,8].

Comprender estas diferencias es esencial para diseñar políticas públicas y programas comunitarios, ya que las intervenciones dirigidas a incrementar la actividad recreativa y deportiva pueden tener un impacto mayor en la salud cardiometabólica que aquellas centradas exclusivamente en el ámbito laboral. Además, disponer de datos locales permite contextualizar la evidencia internacional y desarrollar estrategias específicas adaptadas a la realidad sociocultural de ciudades como El Trébol.

OBJETIVOS

El "Estudio El Trébol" tuvo como objetivo primario describir la prevalencia de DM en una comunidad de la provincia de Santa Fe. La metodología aplicada a este estudio primario, así como sus resultados, fueron publicados oportunamente[7]. El presente trabajo tiene por objetivo describir la distribución de las categorías de actividad física en esta comunidad y analizar su asociación con múltiples indicadores cardiometabólicos, incluyendo obesidad, DM, HTA, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, a partir de los datos obtenidos del estudio primario mencionado anteriormente.

En particular, se pretendió concentrar el análisis en la distribución de los niveles de actividad física obtenidos mediante cuestionario (sedentaria, laboral, recreacional y deportiva) y sus asociaciones con diversos marcadores demográficos, antropométricos, bioquímicos y clínicos, así como con la prevalencia de comorbilidades como DM, obesidad, HTA, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

Asimismo, se evaluó esta asociación mediante análisis univariados y multivariados, aportando datos que, sin establecer relación causal -que se halla más allá de los límites implícitos en su diseño, de naturaleza transversal-, pueden ser útiles al momento de ponderar el rol de la actividad física como determinante de la salud en la población adulta.

MATERIALES Y MÉTODOS

El "Estudio El Trébol" fue un estudio transversal, con un componente analítico, desarrollado en una comunidad urbana de nivel socioeconómico medio de la ciudad de El Trébol, ubicada en la zona centro-oeste de la provincia de Santa Fe, a 187 km de la capital provincial (Ciudad de Santa Fe). Según el Censo Nacional 2022, la ciudad contaba con 12.422 habitantes. De esta población, el 53,91% son mujeres. La distribución etaria muestra que el 41,70% de los residentes tienen entre 20 y 39 años; el 36,50%, entre 40 y 59 años; y el 21,80%, entre 60 y 79 años. Se trata de una población urbana con niveles de ingresos medios en relación con los valores nacionales. La mayoría de la población es de origen caucásico.

Además de realizarse una encuesta domiciliaria, se recabaron datos bioquímicos, antropométricos, clínicos y de estilo de vida de los individuos participantes. Se siguió un muestreo probabilístico, estratificado y multietápico.

Población, muestra y fases del estudio

Se incluyeron personas de 20-79,9 años, residentes permanentes del área urbana de El Trébol, que dieron su consentimiento para participar del estudio. Se excluyeron embarazadas, personas institucionalizadas y usuarios de corticoides sistémicos.

Esta investigación se llevó a cabo en dos fases: a) fase 1: encuesta domiciliaria realizada en una muestra representativa de la población general de El Trébol; b) fase 2: evaluaciones clínicas y bioquímicas efectuadas en un centro comunitario ubicado en una zona de fácil acceso de la ciudad. El lugar fue elegido para minimizar pérdidas debido a barreras de transporte y facilitar la asistencia.

La encuesta domiciliaria se seleccionó mediante un diseño probabilístico, basado en unidades de vivienda e individuos dentro de los hogares seleccionados, utilizando datos del Censo Nacional Argentino 2022. Los individuos que completaron tanto la encuesta domiciliaria como las evaluaciones clínicas/bioquímicas se incluyeron en los análisis de prevalencia y constituyeron la "muestra efectiva". En total, 1.112 individuos participaron en las encuestas domiciliarias. De ellos, 860 (77,34%) también completaron las evaluaciones clínicas y bioquímicas, conformando así la muestra efectiva. Ambas fases se completaron durante el cuarto trimestre de 2024.

Actividad física

La actividad física se evaluó mediante un cuestionario estructurado, clasificando a los participantes en cuatro categorías: sedentaria, activa laboral, activa recreativa y deportiva.

Los distintos niveles de actividad se clasificaron de la siguiente manera:

- Sedentaria. Actividad insuficiente, incluye el conjunto de conductas físicas realizadas en posi-

ción sentada, reclinada o acostada, con un gasto energético bajo durante el tiempo de vigilia. La conducta sedentaria persiste 6 o más horas durante la vigilia. En términos energéticos, suele corresponder a una actividad inferior o igual a los 1,5 METs durante el tiempo de vigilia.

• Activa laboral. Esfuerzo físico derivado del trabajo. Actividad física realizada como parte de las tareas laborales habituales, que implica movimiento corporal con gasto energético >1,5 METs y que no corresponde a un ejercicio estructurado. Algunos ejemplos son: la bipedestación prolongada, la caminata ocasional o frecuente, la manipulación de cargas ligeras o el trabajo manual intenso, que pueden realizarse en trabajos en salud, construcción, agricultura, de limpieza o logística, o actividades que requieren caminar regularmente durante el trabajo.

• Activa recreativa. Actividad elegida voluntariamente. Es una actividad física que se realiza en el tiempo libre, no estructurada ni necesariamente planificada como ejercicio formal, con el objetivo principal de recreación, disfrute o esparcimiento. La caminata ocasional o frecuente por placer, el paseo de mascotas, bailar socialmente o los juegos informales son algunos ejemplos. A diferencia de la deportiva, no sigue reglas formales ni entrenamiento sistemático.

• Deportiva. Actividad estructurada y sistemática. Es una actividad física planificada, estructurada y repetitiva, realizada con el objetivo de mejorar o mantener la condición física, o en el contexto de una práctica deportiva organizada o competitiva. Algunos ejemplos son: entrenamiento en el gimnasio, *running* programado, natación, ciclismo, deportes organizados (fútbol, tenis, etc.). La actividad física programada excede los 150 minutos (min) por semana (y frecuentemente excede los 300 min por semana).

Por otro lado, siguiendo los criterios de la OMS, se definió como "actividad física insuficiente" al desarrollo de <150 min/semana de actividad al menos moderada.

Mediciones antropométricas

El peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro de cintura fueron medidos por personal entrenado siguiendo estándares internacionales. El IMC fue operativizado según los criterios de la OMS en: normopeso (<25 Kg/m^2), sobrepeso (mayor o igual a 25 Kg/m^2, e inferior a 30 Kg/m^2) y obesidad (igual o mayor a 30 Kg/m^2). El perímetro de cintura se midió tomando como referencia al punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca.

Mediciones bioquímicas

Tras 12 horas de ayuno se midieron la glucemia, la HbA1c, el colesterol total, LDL-c y HDL-c, y los triglicéridos (generalmente, mediante métodos enzimáticos o Tina-Quant para HbA1c). Se realizó la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) a participantes con glucemia en ayunas 100-125 mg/dL conforme ADA/OMS, que aceptaran participar de esta determinación y que no declararan ser diabéticos o recibir medicación antidiabética.

Definiciones operativas

• La DM se definió por glucemia ≥126 mg/dL, 2 h POTG ≥200 mg/dL, HbA1c ≥6,5% o con diagnóstico previo.

• La HTA como tensión ≥140/90 mmHg, declaración del participante o tratamiento antihipertensivo.

• La dislipidemia se definió según las guías del NCEP-ATP III, que incluyen a todas las personas no medicadas con colesterol total ≥ 200 mg/dL, triglicéridos ≥150 mg/dL, colesterol HDL <40 mg/dL, colesterol LDL ≥130 mg/dL o que reciben tratamiento hipolipemiante.

• El sobrepeso y la obesidad, como se mencionó anteriormente, se definieron a partir del IMC según los criterios de la OMS.

Covariables

Se tuvieron en cuenta: la edad, el sexo, el tabaquismo (definido en concordancia con la definición de la OMS como el consumo diario de tabaco durante el mes previo), el consumo excesivo de alcohol (caracterizado como una ingesta diaria >350 mL de cerveza/día, >150 mL de vino/día o >45 mL de bebidas espirituosas/día); el tabaquismo, los antecedentes familiares de DM y HTA fueron documentados.

Tamaño muestral

El tamaño de la muestra efectiva se estimó asumiendo: a) una prevalencia esperada de DM del 12% (basada en estudios previos y en la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo); b) un error alfa del 5%; c) una precisión absoluta del 2,5%. Con estos supuestos, el tamaño de la muestra efectiva (es decir, aquella que cumplió ambas fases del estudio) se calculó en 700 individuos. Anticipando una pérdida del 35% entre la encuesta domiciliaria y la muestra efectiva, el tamaño inicial de la muestra para la encuesta domiciliaria se estimó

en 1.100 individuos. Aun cuando el tamaño muestral se calculó a efectos de la determinación de la prevalencia de DM, la potencia del estudio fue suficiente (mayor de 80%) para establecer la asociación entre "actividad física deportiva y/o mayor a 150 minutos/semana" y la presencia de DM, lo que se consideró de suficiente interés para justificar el desarrollo de este análisis de los datos estadísticos relacionados con la actividad física.

Análisis estadístico

Las proporciones se expresaron como porcentajes; las variables cuantitativas como valores medios o sus medianas, y sus desviaciones estándar. Los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para las proporciones se calcularon utilizando el método de Clopper-Pearson. Para las prevalencias, se aplicó el método de estandarización directa para el ajuste por edad según sexo. La influencia de la edad se controló mediante cálculos de prevalencia estandarizados por edad, análisis estratificados e inclusión como covariable continua en los modelos multivariados de regresión logística.

Calcular tasas implica dividir el número de eventos de salud por el tamaño de la población. Las tasas crudas consideran a la población total, mientras que las tasas específicas examinan grupos particulares. Las tasas ajustadas tienen en cuenta factores como diferencias etarias, facilitando comparaciones precisas entre poblaciones.

Las diferencias univariadas entre grupos de datos cualitativos se analizaron utilizando la prueba de chi-cuadrado (corrección de Yates) o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se calcularon razones de prevalencia univariadas para evaluar tendencias entre categorías de edad. Los correspondientes IC 95% se estimaron mediante el método de Katz. Se realizó una prueba de chi-cuadrado para evaluar la homogeneidad entre niveles y también se evaluó la tendencia lineal. Se siguió un procedimiento similar para obesidad.

Se utilizó regresión logística ordinal (modelo de *odds* proporcionales) para evaluar la asociación entre las variables independientes de interés y el desenlace ordinal. La variable dependiente se definió como una variable categórica ordinal con cuatro niveles ordenados (0: actividad física deportiva; 1: activa recreativa; 2: activa laboral; 3: sedentaria). El modelo estima la probabilidad acumulada de pertenecer a una categoría igual o inferior frente a categorías superiores, asumiendo la propiedad de *odds* proporcionales (es decir, que el efecto de cada predictor es constante a través de los puntos de corte de la variable dependiente). Los resultados se expresaron como *odds ratios* (OR) con IC 95%. La suposición de *odds* proporcionales se evaluó mediante la prueba de Brant. En caso de violación de este supuesto, se consideraron modelos alternativos (regresión logística ordinal parcial o modelos multinomiales). El modelo se ajustó por posibles variables confusoras seleccionadas *a priori* según la relevancia clínica y la evidencia previa; fueron: edad, sexo, DM, obesidad, HTA, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (dada su relevancia epidemiológica y clínica).

La bondad de ajuste se evaluó mediante el pseudo-R2R^2R2 (Nagelkerke) y pruebas de ajuste global. La colinealidad entre variables independientes se exploró mediante el factor de inflación de la varianza (VIF). Todos los análisis se realizaron utilizando R como *software*, considerándose estadísticamente significativo un valor de $p<0,05$.

Participación en la fase 2 y la evaluación del posible sesgo por no respuesta

En estudios poblacionales con un diseño de muestreo en dos fases (cribado domiciliario seguido de confirmación clínica) existe un riesgo inherente de que los no asistentes difieran sistemáticamente de los asistentes al centro comunitario a efectos de llevar a cabo las determinaciones clínicas y bioquímicas. Se aplicó un conjunto de procedimientos estadísticos para evaluar la posible subestimación o sobreestimación de las prevalencias de DM y entidades comórbidas debido a diferencias en la participación entre asistentes y no asistentes en la fase 2. Estos procedimientos incluyeron: 1) comparaciones univariadas de características clave entre los encuestados de la fase 1 y los participantes completos de la fase 2; 2) modelado de la probabilidad de completar la fase 2 mediante regresión logística múltiple; 3) cálculo y aplicación de ponderación por ponderación por probabilidad inversa (*inverse probability weighting*, IPW) para el ajuste de la prevalencia (pesos definidos como wi = 1/pi, de modo que los individuos con menor probabilidad de asistir reciben mayor peso). Se consideró relevante un incremento de +0,05% en la prevalencia después del ajuste mediante análisis ponderado, y los valores crudos de prevalencia en la muestra efectiva se utilizaron para la estandarización y el resto de los cálculos estadísticos.

Aspectos éticos

Este estudio cumplió con los estándares éticos internacionales para la investigación epidemiológica. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes, quienes fueron informados sobre los objetivos y procedimientos. La aprobación ética fue otorgada por el Comité Independiente de Ética y el Comité de Bioseguridad de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina (CUDI: EXP-UNR N.º 28970/2024). Este estudio se realizó siguiendo los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Las características generales de la muestra efectiva obtenida en El Trébol se han publicado previamente[7] y se resumen en la Tabla 1. La muestra efectiva incluyó 860 adultos (54,4% mujeres), edad media 45,5±16,1 años, representando rangos etarios amplios (de 20 a 79,9 años, según criterios de inclusión).

El IMC promedio fue de 28,9±6,6 kg/m² y la cintura de 91,9±17,4 cm, sugiriendo elevada prevalencia de adiposidad central en la población estudiada.

La glucemia en ayunas promedio fue de 90,9 mg/dL, la hemoglobina glicosilada A1c media de 5,6%, la colesterolemia media de 185 mg/dL y los triglicéridos de 120,9 mg/dL. Los valores tensionales promediaron los 128/80 mmHg, ubicándose en el rango normal-alto para esta población.

La tasa de fumadores se ubicó cerca del 38% de la muestra, representando un elevado número de personas expuestas al tabaco.

Las prevalencias de DM y otros factores de riesgo (crudas y ajustadas para cada sexo) se presentan en la Tabla 2. Los varones mostraron mayor prevalencia ajustada por edad de DM, obesidad, HTA, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; las mujeres mayor prevalencia de hipercolesterolemia ajustada por edad.

Características de la muestra según la distribución de la actividad física

Doscientos veintidós (222) individuos reunieron las criterios para ser considerados sedentarios (25,8% del total de la muestra efectiva), mientras que 125 (14,5%) se clasificaron como activos laborales, 374 (43,5%) como activos recreativos y 139 (16,2%) como activos deportistas. La distribución de cada categoría por sexos se exhibe en la Tabla 3. Un 47,7% de las personas declaró una actividad física considerada insuficiente de acuerdo con los límites establecidos por la OMS. La distribución de los valores antropométricos y bioquímicos correspondientes a cada una de las cuatro categorías de actividad física bajo análisis se exponen en la Tabla 4. Como puede observarse, la edad, el IMC, los valores de cintura, glucemia, colesterol total, LDL, no-HDL, triglicéridos y tensiones arteriales fueron más bajos en los individuos que desarrollaban actividad física del tipo deportiva, cuando se los comparó con los participantes sedentarios. Lo mismo sucedió respecto de ciertos marcadores de insulinorresistencia, como el índice triglicéridos/HDL y el índice triglicéridos-glucosa. Consistentemente, las prevalencias de factores de riesgo cardiovascular fueron más altas en las personas sedentarias (Tabla 5). Las razones de prevalencias se presentan en la Tabla 6, con sus correspondientes IC 95% y los resultados de las pruebas de tendencia lineal. Como se observa en esa tabla, considerando el sedentarismo como referencia, todas las categorías de actividad física se asociaron con una reducción de riesgo de cada una de las entidades evaluadas (DM, obesidad, HTA, alteraciones lipídicas), siguiendo una tendencia lineal en el análisis univariado. Esta relación "dosis/respuesta" de la actividad física con las entidades clínicas señaladas en el párrafo anterior, mostraron la menor prevalencia para los deportistas; sin embargo, los "activos recreativos" mostraron razones de prevalencia numéricamente mayores que los "activos laborales", excepto para los casos de la hipercolesterolemia y la HTA.

Asociación multivariada entre las categorías de actividad física y diversos covariados independientes

Para el análisis multivariado, se ajustó un modelo de regresión logística ordinal (proportional *odds*), tomando "categoría de actividad física" (deportiva, activa recreacional, activa laboral, sedentaria) como variable dependiente con las siguientes variables predictoras: edad, sexo, obesidad, HTA, DM, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Se utilizó la técnica de máxima verosimilitud para la estimación de parámetros. Sus resultados se muestran en la Tabla 7.

En el modelo de regresión logística ordinal multivariado, valores más altos de la variable dependiente representan niveles progresivamente menores de actividad física (desde actividad deportiva hasta sedentarismo). En este contexto, los

OR >1 indican una mayor probabilidad de pertenecer a categorías con menor nivel de actividad física. Luego del ajuste por posibles variables de confusión, la edad se asoció de manera independiente con menores niveles de actividad física (OR 1,014; IC 95% 1,004-1,024; p=0,008), lo que indica que por cada año adicional de edad aumenta aproximadamente un 1,4% la probabilidad de ubicarse en una categoría de menor actividad. Asimismo, la DM (OR 2,251; IC 95% 1,454-3,484; p<0,001) y la obesidad (OR 1,922; IC 95% 1,450-2,547; p<0,001) mostraron una asociación independiente con menores niveles de actividad física, indicando que los individuos con estas condiciones presentan una mayor probabilidad de pertenecer a categorías más sedentarias.

Por el contrario, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas para el sexo, la HTA, la hipertrigliceridemia ni la hipercolesterolemia en el modelo ajustado. Dado el cumplimiento del supuesto de *odds* proporcionales, estos resultados deben interpretarse como un desplazamiento global a lo largo de toda la distribución de categorías de actividad física (es decir, en todos los puntos de corte del modelo ordinal), y no como efectos limitados a comparaciones entre categorías específicas.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la mayor edad y la presencia de condiciones cardiometabólicas como la DM y la obesidad se asocian con un desplazamiento global hacia niveles más bajos de actividad física en la población (los análisis del sector b de la Tabla 7 sugieren que, a menos actividad física, mayor probabilidad de presentar DM u obesidad, y una mayor edad). El valor significativo que la HTA guarda con respecto a la variable dependiente cuando se compara al grupo de "personas con actividad física deportiva" versus el resto de la categoría (OR=1.997, IC 95%=1.084-3.679; p=0,026) debe tomarse con sumo cuidado, ya que no es reflejo de lo hallado en el modelo general. No puede excluirse, pero es imposible sostener su verdadera positividad en este contexto.

Variable	Valor
Edad (años)	45,5 ±16,1
Mujeres (%)	54,4
IMC (kg/m²)	28,9±6,6
Cintura (cm)	91,9±17,4
Glucemia de ayunas (mg/dL)	90,9±26,4
Hemoglobina A1c (%)	5,6±1,0
Colesterolemia total (mg/dL)	185±40,9
Colesterolemia LDL (mg/dL)	103,9±30,3
Colesterolemia HDL (mg/dL)	51,7±9,3
Triglicéridos (mg/dL)	120,9±100
Tensión arterial sistólica (mmHg)	128,1±20,5
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	79,6±11,6
Historia previa de accidente cerebrovascular (%)	0,93
Historia previa de intervención cardiovascular (%)	0,69
Historia familiar de enfermedad cardiovascular (%)	26,7
Historia familiar de diabetes (%)	31,3
Hábito de fumar (%)	38,3
Bajo terapia farmacológica antidiabética (%)	8,8
Bajo terapia antihipertensiva (%)	21,6
Bajo terapia hipolipemiante (%)	10,0

IMC: índice de masa corporal.
Las variables cuantitativas se expresan como media + desvío estándar, Las variables cualitativas se expresan como %.
Tabla modificada de referencia 7.

Tabla 1: Características generales de la muestra.

Variable	Prevalencia total (cruda)	Prevalencia cruda en mujeres	Prevalencia cruda en varones	Prevalencia ajustada por edad en mujeres	Prevalencia ajustada por edad en varones
Diabetes	10,5 (8,4–12,6)	9,40 (6,65–12,3)	11,7 (8,42–15,1)	10,6 (7,47–13,7)	12,1 (8,57–15,6)
Obesidad	35,6 (32,4–38,9)	33,7 (29,4–37,9)	37,9 (32,8–43,7)	35,7 (31,3–39,7)	38,8 (33,9–43,9)
Sobrepeso u obesidad	71,5 (68,4–74,6)	68,8 (64,6–73,1)	74,5 (70,1–78,9)	68,5 (61,0–76,0)	74,9 (69,6–83,6)
Hipertensión arterial	38,8 (35,5–42,2)	35,9 (31,5–40,4)	42,35 (37,3–47,4)	34,9 (29,6–40,2)	43,7 (37,1–50,4)
Hipercolesterolemia	38,5 (35,2–41,8)	40,8 (36,3–45,4)	35,7 (30,8–40,6)	39,9 (34,3–45,6)	36,5 (30,4–42,5)
Hipertrigliceridemia (>150 mg/dL)	21,3 (18,5–24,1)	16,9 (13,4–20,4)	26,5 (22,0–31,0)	16,6 (12,9–20,3)	26,8 (21,6–31,9)
Bajo HDL (<60 mg/dL)	81,7 (79,1–84,3)	77,1 (73,2–81,01)	87,3 (83,8–90,7)	77,4 (69,4–85,4)	87,1 (77,9–96,3)
Bajo HDL (<40 mg/dL)	6,86 (5,11–8,61)	6,20 (3,91–8,49)	7,65 (4,89–10,4)	6,31 (4,01–8,61)	7,57 (4,86–10,3)

Modificada de referencia 7. Valores expresados como % (IC 95%).

Tabla 2: Prevalencia de diabetes mellitus y otros factores de riesgo en "El Trébol".

Sexo	Sedentarios	Activos laborales	Activos recreativos	Deportistas
Femenino	130 (58,56%)	56 (44,80%)	216 (57,75%)	66 (47,48%)
Masculino	92 (41,44%)	69 (55,20%)	158 (42,25%)	73 (52,52%)

Valores expresados como N (%).

Tabla 3: Distribución de las diferentes categorías de actividad física por sexo.

	Sedentarios (N=222)			Activos laborales (N=125)			Activos recreativos (N= 374)			Deportistas (N=139)		
Variable	**Media**	**Mediana**	**DE**	**Media**	**Mediana**	**DE**	**Media**	**Mediana**	**DS**	**Media**	**Mediana**	**DE**
Edad (años)	48,73	47	16,75	45,22	44	14,25	46,90	47	16,04	36,54	34	13,21
IMC (Kg/m²)	30,81	29,6	7,45	29,21	28	6,36	28,76	27,6	6,45	25,76	25,2	4,14
Cintura (cm)	97,68	97	17,97	94,9	93	19,15	91,21	90	16,53	81,99	82	11,81
Colesterol total (mg/dL)	188,77	181	41,49	177,64	169	38,22	188,48	185,5	43,16	176,94	175	34,08
No-HDL (mg/dL)	137,58	132	35,27	128,44	122	32,88	135,40	134	36,77	126,06	124	28,58
LDL (mg/dL)	109,07	105	32,23	100,36	94	30,13	104,68	103	30,24	96,9	94	25,3
HDL (mg/dL)	51,19	50	9,09	49,2	49	7,9	53,08	52	9,94	50,88	51	8,7
Triglicéridos (mg/dL)	138,88	111,5	109,57	121,5	101	72,38	118,55	93	107,99	98,96	85	78,76
TG/HDL	2,7	2,25	1,85	2,5	2,111	1,56	2,23	1,81	1,60	2,001	1,64	1,78
TGxGluc	4,63	4,59	0,35	4,58	4,54	0,33	4,53	4,5	0,31	4,44	4,41	0,25
Glucemia (mg/dL)	95,66	86	34,15	94,3	87	32,2	89,43	86	22,38	83,87	83	9,51
HbA1c (%)	5,84	5,6	1,12	5,78	5,5	1,42	5,56	5,5	0,99	5,43	5,4	0,37
TAS (mmHg)	131,16	128,5	22,62	128,95	126	21,56	128,81	125	19,65	120,78	119	16
TAD (mmHg)	81,30	81	11,02	81,65	80	12,53	79,64	79	11,54	74,71	74	10,17

IMC: índice de masa corporal; TG: triglicéridos; Gluc: glucosa; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; DE: desvío estándar. Los valores se presentan como medias, medianas y desvíos estándar de la media.

Tabla 4: Variables antropométricas y bioquímicas según categoría de actividad física.

Variable	Sedentarios (N=222)	Activos laborales (N=125)	Activos recreativos (N=374)	Deportistas (N=139)	Valor de p
Diabetes	45 (20,27%)	13 (10,40%)	29 (7,75%)	3 (2,26%)	<0,001
Obesidad	110 (49,55%)	50 (40,00%)	130 (37,76%)	16 (11,51%)	<0,001
Sobrepeso u obesidad	174 (78,38%)	92 (73,60%)	273 (72,99%)	75 (53,96%)	<0,001
Hipertensión arterial	105 (47,30%)	52 (41,60%)	158 (42,25%)	19 (13,67%)	<0,001
Hipertrigliceridemia	60 (27,03%)	31 (24,80%)	75 (20,05%)	11 (7,91%)	0,006
Hipercolesterolemia	92 (41,44%)	48 (38,4%)	157 (41,98%)	34 (24,46%)	0,003

Los valores se expresan como N (%).

Tabla 5: Prevalencia de diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial y alteraciones lipídicas según la categoría de actividad física.

Variables	Razones de revalencia con sus IC 95%				Valor de p (chi-cuadrado)	Valor de p (tendencia lineal)
	Sedentarios (N=222)	Activos laborales (N=125)	Activos recreativos (N=374)	Deportistas (N=139)		
Diabetes	1,00	0,51 (0,29-0,91)	0,38 (0,25-0,59)	0,11 (0,03-0,34)	<0,001	<0,001
Obesidad	1,00	0,81 (0,63-1,04)	0,70 (0,58-0,85)	0,23 (0,14-0,38)	<0,001	<0,001
Hipertensión arterial	1,00	0,88 (0,69-1,13)	0,89 (0,74-1,07)	0,29 (0,19-0,45)	<0,001	<0,001
Hipertrigliceridemia	1,00	0,92 (0,63-1,33)	0,74 (0,55-1,00)	0,45 (0,28-0,74)	0,006	0,007
Hipercolesterolemia	1,00	0,93 (0,71-1,22)	1,01 (0,83-1,23)	0,59 (0,42-0,82)	0,003	0,029

Los resultados expresan las razones de prevalencia con sus correspondientes IC 95% entre paréntesis.

Tabla 6: Razones de prevalencia de diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial y alteraciones lipídicas.

Covariado	OR	IC 95%	Valor de p
Edad	1,014	1,004-1,024	0,008
Sexo	0,880	0,683-1,135	0,325
Diabetes	2,251	1,454-3,484	<0,001
Obesidad	1,922	1,450-2,547	<0,001
Hipertrigliceridemia	1,154	0,834-1,596	0,388
Hipertension arterial	1,142	0,827-1,579	0,419
Hipercolesterolemia	0,930	0,701-1,235	0,618

Log Likelihood (nulidad) = −1106.465; Log Likelihood (modelo) = −1063.950; Nagelkerke R^2 = 0.1019. No se observa colinealidad. Evaluación de tres logits acumulativos (Y>1, Y>2, Y>3). Ninguna covariable mostró violación clara al supuesto de proporcionalidad de los odds a un nivel de p<0,05; la más "cercana" fue hipertensión arterial (p≈0,129).

Tabla 7 A: Modelo General. Asociación multivariada entre la naturaleza de la actividad física con la diabetes mellitus, la obesidad, la hipertensión, la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia. Modelo ordinal proporcional (máxima verosimilitud).

Actividad deportiva versus sedentarios, activos recreacionales y activos laborales				
Variable	**OR**	**LI IC 95%**	**LS IC 95%**	**Valor de p**
Edad	1,026	1,009	1,044	0,003
Obesidad	3,07	1,728	5,456	<0,001
Hipertensión arterial	1,997	1,084	3,679	0,026
Actividad deportiva y activa recreacional versus sedentarios y activos laborales				
Variable	**OR**	**LI IC 95%**	**LS IC 95%**	**Valor de p**
Diabetes mellitus	2,203	1,357	3,575	0,001
Obesidad	1,786	1,306	2,443	<0,001
Actividad deportiva y activa recreacional versus sedentarios y activos laborales				
Variable	**OR**	**LI IC 95%**	**LS IC 95%**	**Valor de p**
Diabetes	2,509	1,552	4,056	<0,001
Obesidad	1,758	1,245	2,481	0,001

Tabla 7 B: Modelo según umbrales de actividad física. Asociación multivariada entre la naturaleza de la actividad física con la diabetes mellitus, la obesidad, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia. Modelo ordinal proporcional (máxima verosimilitud).

DISCUSIÓN

El presente estudio, realizado en una muestra poblacional urbana de adultos de la ciudad de El Trébol (Santa Fe, Argentina), evidencia una asociación consistente y gradual entre los niveles de actividad física y el perfil cardiometabólico, integrando información autorreportada sobre la actividad con mediciones clínicas y bioquímicas objetivas. En términos descriptivos, los individuos sedentarios presentaron un perfil globalmente más desfavorable -incluyendo mayor adiposidad, peores parámetros glucémicos y lipídicos, y cifras tensionales más elevadas-, mientras aquellas que realizan actividad física deportiva mostraron, de manera consistente, los valores más favorables en la mayoría de los indicadores evaluados. Estas diferencias se expresaron también en términos de prevalencias, destacándose la marcada reducción de DM y la obesidad a medida que aumentaba el nivel de actividad física, lo que configura un gradiente epidemiológico robusto.

Estos hallazgos son concordantes con la evidencia epidemiológica internacional, que demuestra una relación inversa y dosis-dependiente entre la actividad física y el riesgo cardiometabólico, así como una reducción de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad. En estudios de gran escala y amplia diversidad geográfica, como el estudio *Prospective Urban Rural Epidemiology* (PURE), se ha documentado que mayores niveles de actividad física se asocian con reducciones significativas en la mortalidad total y en los eventos cardiovasculares, independientemente del contexto socioeconómico[9,10]. En este sentido, nuestros resultados aportan evidencia local consistente con esta tendencia global, reforzando la relevancia de la actividad física como marcador conductual fuertemente asociado al estado de salud en poblaciones urbanas de tamaño intermedio en América Latina.

Un aspecto distintivo de este estudio es la diferenciación entre dominios de actividad física (laboral, recreativa y deportiva), lo que permite explorar su asociación diferencial con variables cardiometabólicas. Si bien se observó un patrón general favorable con mayor nivel de actividad, la comparación entre la actividad laboral y la recreativa mostró resultados no uniformes, lo que resulta consistente con la denominada "paradoja de la actividad física ocupacional". Esta hipótesis plantea que la actividad física realizada en el ámbito laboral no necesariamente confiere los mismos beneficios que la actividad realizada en el tiempo libre[11,12]. Estudios prospectivos como el *Copenhagen General Population Study* han mostrado que, mientras la actividad física recreativa se asocia con menor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad, la actividad física ocupacional puede asociarse con un aumento de estos riesgos, incluso tras ajuste por múltiples factores de confusión[12].

Las posibles explicaciones de este fenómeno incluyen diferencias en intensidad, patrón temporal (actividad prolongada y de baja intensidad), ausencia de recuperación adecuada y coexistencia de factores de estrés laboral, tanto físicos como psicosociales[11]. En nuestro estudio, estas interpretaciones deben considerarse con cautela, ya que la medición de la actividad física se basó en autorreporte y categorías amplias, sin cuantificación objetiva de intensidad o duración, lo que limita la precisión en la caracterización de la exposición.

El análisis multivariado mediante regresión logística ordinal mostró que la edad, la obesidad y la DM se asociaron de manera independiente con una mayor probabilidad de pertenecer a categorías de menor actividad física. Este hallazgo sugiere que estos factores no solo se vinculan con riesgo cardiometabólico, sino también con patrones conductuales menos activos. No obstante, dado el diseño transversal del estudio, no fue posible establecer la dirección causal de estas asociaciones. Es probable que exista una relación bidireccional, donde el sedentarismo contribuye al desarrollo de estas condiciones, mientras que la presencia de enfermedad o limitaciones funcionales reduce la probabilidad de realizar actividad física.

Por otro lado, la falta de asociación significativa para HTA y alteraciones lipídicas en el análisis multivariado puede deberse a fenómenos de confusión residual, a la interrelación entre variables metabólicas o a una potencia estadística limitada para detectar asociaciones independientes de menor magnitud. Estos resultados sugieren que, en esta población, la relación entre actividad física y algunos factores de riesgo podría estar mediada en gran medida por la adiposidad y el metabolismo glucídico.

Desde una perspectiva de salud pública, resulta especialmente relevante que una proporción considerable de la población presente niveles insuficientes de actividad física. Las guías de la OMS recomiendan que los adultos realicen entre 150 y 300 minutos de actividad física moderada, o entre 75 y 150 minutos de actividad vigorosa por semana, destacando además la importancia de re-

ducir el tiempo sedentario[3]. En este contexto, los resultados de este estudio refuerzan la necesidad de implementar estrategias que promuevan la actividad física en la comunidad.

En términos de políticas locales, los hallazgos sugieren que las intervenciones deberían priorizar no solo el aumento global de la actividad física, sino específicamente la promoción de la actividad recreativa y deportiva voluntaria. En ciudades intermedias como El Trébol, esto podría traducirse en programas municipales accesibles (p. ej., circuitos aeróbicos, actividades grupales gratuitas, uso recreativo de espacios públicos), mejoras en la infraestructura urbana (iluminación, espacios verdes, ciclovías) y estrategias intersectoriales que integren salud, educación y deporte. Asimismo, la identificación de subgrupos con mayor probabilidad de sedentarismo -personas mayores y con obesidad o DM- permite focalizar intervenciones en poblaciones de mayor riesgo, optimizando el impacto sanitario y la eficiencia de los recursos.

Entre las fortalezas del estudio se destacan su diseño poblacional, la inclusión de mediciones objetivas y el uso de un modelo estadístico adecuado para variables ordinales[7]. Entre las limitaciones, además del diseño transversal, se incluyen la evaluación autorreportada de la actividad física, la ausencia de mediciones objetivas de intensidad y la posible presencia de confusión residual por variables no incluidas, como el nivel socioeconómico o el patrón dietario[7,10]. Tratándose de un estudio secundario de datos obtenidos a partir de una encuesta destinada originalmente a la determinación de la prevalencia de la DM y los factores de riesgo cardiovascular, las limitaciones relacionadas con el tiempo de encuesta no han permitido incorporar otros instrumentos validados más exhaustivos para evaluar la intensidad y frecuencia de la actividad física (por ejemplo, el *International Physical Activity Questionnaire* [IPAQ]).

CONCLUSIONES

En una población urbana argentina, la actividad física se asoció de manera consistente y gradual con un mejor perfil cardiometabólico. Nuestro estudio demostró que mayores niveles de actividad física, particularmente de tipo recreativo o deportivo, se asociaron con un perfil cardiometabólico más favorable en adultos de una comunidad urbana de la provincia de Santa Fe, Argentina.

Estos resultados refuerzan la importancia de promover estilos de vida activos como eje central de las estrategias de prevención de enfermedades crónicas no transmisibles. En efecto, la promoción de actividad física de intensidad y frecuencia adecuadas, especialmente en grupos de mayor riesgo como personas con obesidad, DM y mayores de edad, constituye una estrategia clave, factible y de alto impacto para la prevención cardiovascular en el ámbito comunitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. Compr Physiol. 2012;2(2):1143-1211.
2. World Health Organization. Global status report on physical activity 2022. Geneva: WHO; 2022.
3. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Br J Sports Med. 2020;54(24):1451-1462.
4. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. BMJ Open Sport Exerc Med. 2017;2(1):e000143.
5. Rao P, Belanger MJ, Robbins JM. Exercise, physical activity, and cardiometabolic health: insights into the prevention and treatment of cardiometabolic diseases. Cardiol Rev. 2023;31(3):152-160.
6. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación; Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles 2018: resultados definitivos. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2019.
7. Sánchez NP, De Loredo S, Recanatesi MF, Gorban de Lapertosa D, Croatto DO, Marchese L, et al. Prevalence of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk Factors in El Trébol, Argentina: A Population-Based Cross-Sectional Study. Diabetology. 2026;7(3):49.
8. Pan American Health Organization. Insufficient physical activity. Washington (DC): PAHO; 2024.
9. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, Gasevic D, Leong D, Iqbal R, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. Lancet. 2017;390(10113):2643-2654.
10. Goenka S, Lee IM. Physical activity lowers mortality and heart disease risks. Lancet. 2017;390(10113):2609–2610
11. Holtermann A, Krause N, van der Beek AJ, Straker L. The physical activity paradox: six reasons why occupational physical activity does not confer the cardiovascular health benefits that leisure time physical activity does. Br J Sports Med. 2018;52(3):149-150.
12. Holtermann A, Schnohr P, Nordestgaard BG, Marott JL. The physical activity paradox in cardiovascular disease and all-cause mortality: the contemporary Copenhagen General Population Study with 104 046 adults. Eur Heart J. 2021;42(15):1499-1511.
13. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys. Lancet Glob Health. 2018;6(10):e1077-e1086.
14. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. Lancet. 2012;380(9838):247-257.

ANEXO

Formulario de la encuesta domiciliaria de "El Estudio El Trébol".

Los nombres y datos incluidos en este anexo son ficticios y se incorporan a efectos de ejemplificar la forma de llenado empleada.

Estudio de prevalencia de diabetes y factores de riesgo cardiovascular

El Trébol 2024

Instructivo

Registrar en el encabezado de cada hoja las iniciales del PAE (persona a encuestar), el Nº de encuesta, la fecha de nacimiento y los 4 (cuatro) últimos números de DNI.

Ej: 1) María Esther Pérez — Iniciales: M E P

Si el PAE no tuviese 2º nombre se marca con guión.

Ej: 2) María Pérez — Iniciales: M - P

1. Encuesta Nº |__|__|__|__|

El 1º número corresponde al encuestador. Se registrará el número de encuesta a medida que se vayan identificando los casos cronológicamente, completando los espacios vacíos precedentes con 0.

Ej: Encuesta Nº | 1 | 0 | 0 | 1 |

2. Manzana Nº |__|__|__| Casa Nº |__|__|__|

Se registrará el Nº de manzana y el Nº de casa, completando los espacios vacíos precedentes con 0.

Ej: Manzana Nº | 0 | 2 | 3 | Casa Nº | 0 | 0 | 8 |

Apellido y Nombre ..... Edad ..... Dirección .....

Teléfono .....

Se completará con letra clara de imprenta el apellido y nombre de la persona a encuestar (PAE), su edad, su dirección y teléfono.

3. Doc. Identidad: 1. DNI |__| 2. LE/LC |__| 3. CI |__| Nº |__|__|__|__|__|__|__|__|

Se marcará con una X el casillero correspondiente al documento que presente la PAE y se consignará su Nº, no olvidando completar los espacios vacíos precedentes con 0.

Ej: Doc. Identidad: 1. DNI |__| 2. LE/LC | X |

3. CI |__| Nº | 0 | 6 | 8 | 5 | 4 | 9 | 3 | 2 |

Apellido y nombre de un familiar que no conviva: .....

Dirección ..... Teléfono .....

Se completará con letra clara de imprenta con el apellido y nombre, dirección y teléfono de un familiar que no conviva con la PAE.

4. Edad en años cumplidos |__|__|
Fecha de Nacimiento |__|__/__|__/__|__|

Se completará con la edad de la PAE en años cumplidos y se consignará su fecha de nacimiento en día, mes y año.

Ej: Edad en años cumplidos | 5 | 7 |

Fecha de Nacimiento | 2 | 6 / 0 | 6 / 4 | 0 |

5. Sexo 1. Femenino |__| 2. Masculino |__|

Se marcará con X el sexo correspondiente de la PAE.

Ej: Sexo 1. Femenino |__| 2. Masculino | X |

6. Ocupación

Se registrará la ocupación de la PAE con una X en el casillero correspondiente; de ser otra a las explicitadas, detallar en el punto 9. "Empleado" se considera en *relación de dependencia, con recibo de sueldo.*

Ej: Ocupación 1. Directivo |__| 2. Profesional |__|

3. Empleado | X | 4. Estudiante |__| 5. Cuenta propia |__|

6. Ama de Casa |__| 7. Jubilado |__| 8. Desocupado |__|

9. Otra ..... |__|

Nota: No dejar ningún ítem sin contestar.

7. Escolaridad

Marcar con X el casillero correspondiente a la escolaridad cumplimentada por la PAE.

Ej: 1. Ninguna |__| 2. Primaria incompleta |__| 3. Primaria completa |__| 4. Secundaria incompleta | X | 5. Secundaria completa |__| 6. Terciaria o Universitario |__|

8. ¿Tiene diabetes?

Registrar con una X la respuesta de la PAE sobre si tiene, no tiene o ignora tener la enfermedad.

Ej: 1. Sí |__| 2. No |__| 3. Ignora |__|

Si la PAE contesta "no" o "ignora", pasar directamente al ítem Nº 11.

9. ¿A qué edad comenzó su diabetes?

Si la PAE refiriera tener diabetes, consignar la edad en años a la que se le diagnosticó la enfermedad.

Ej: ¿A qué edad comenzó su diabetes? | 4 | 0 | años

10. Tratamiento

Marcar con una X el tipo de tratamiento que efectúa la PAE en la actualidad o si abandonó el tratamiento.

Ej: 1. Dieta sola |__| 2. Comprimidos | X | 3. Insulina |__|

4. Comprimidos + insulina |__| 5. Antidiabéticos inyectables (Ozempic - Victoza) |__| 6. Abandonó |__|

11. ¿Tiene algún familiar con diabetes?

Consignar con X si la PAE refiere tener algún familiar diabético. Solo considerar padres, hermanos o hijos.

Ej: ¿Tiene algún familiar diabético? 1. Sí | X | 2. No |__|

3. Ignora |__|

12. ¿Tiene o tuvo presión alta?

Consignar en el casillero correspondiente si la PAE tiene, tuvo o ignora tener hipertensión arterial.

Ej: 1. Sí | X | 2. No |__| 3. Ignora |__|

Si contesta "no" o "ignora", pasar directamente al ítem Nº 15.

13. ¿Está con medicación para la presión arterial?

Marcar con X si la PAE se encuentra o no bajo tratamiento con medicación antihipertensiva.

Ej: ¿Está en tratamiento para la presión arterial? 1. Sí | X |

2. No |__|

14. ¿Tiene o tuvo colesterol alto?

Consignar con X si la PAE refiere tener o haber tenido en alguna oportunidad colesterol elevado. (Si contesta "no" o "ignora", pasar al Nº 17).

Ej: ¿Tiene o tuvo colesterol alto? 1. Sí |__| 2. No |__| 3. Ignora | X |

15. ¿Está con medicamentos para el colesterol?
1. Sí |__| 2. No |__|

Consignar con X si la PAE se encuentra o no bajo tratamiento con hipolipemiantes.

16. ¿Tuvo infarto cardíaco? 1. Sí |__| 2. No |__| 3. Ignora |__|
Consignar con X en el casillero correspondiente si la PAE tuvo Infarto Agudo de Miocardio. Referirlo como "infarto cardíaco" al interrogar al paciente para su mejor comprensión.

17. ¿Tuvo accidente cerebrovascular? 1. Sí |__| 2. No |__| 3. Ignora |__|
Consignar con X en el casillero correspondiente si la PAE tuvo accidente cerebrovascular (ACV) . Se puede referir como ataque cerebral, ACV, infarto o hemorragia cerebral al interrogar al paciente para su mejor comprensión.

18. ¿Tuvo alguna intervención cardiovascular?
Consignar con X si la PAE refiere haber sufrido una intervención cardiovascular (si contesta "no" o "ignora", pasar al Nº 19).

19. Tipo de intervención
Consignar con X en el casillero correspondiente el tipo de cirugía sufrida. Se puede referir a la Angioplastia como angioplastia, cateterismo o stent. Se puede referir a la cirugía como *By pass*.

20. De dónde
Consignar con X en el casillero correspondiente, según la cirugía haya sido coronaria (corazón), carotídea (vasos del cuello), arterial de miembros inferiores, o aneurisma de aorta.

21. Tiene algún familiar directo (solo: padre, madre, hermanos) con infarto cardíaco, ataque cerebrovascular o cirugía cardíaca antes de los 65 años.
Consignar con X si el PAE tiene antecedente de algún familiar (padre, madre, hermanos) con infarto cardíaco, ataque cerebrovascular o cirugía cardíaca sufrido antes de los 65 años.

22. Actividad física
Consignar con X el tipo de actividad física que desarrolla la PAE habitualmente.
Sedentario: aquella persona que realice solamente actividades ligeras (oficinistas, quehaceres domésticos con hijos mayores de 6 años).
Activo laboral: aquella persona que realice actividad física laboral u hogareña que demande un consumo de energía moderado o intenso en forma habitual (quehaceres domésticos con hijos menores de 6 años, vendedores, mozos, distribuidores de mercadería, etc.).
Activo recreativo: individuos que realicen actividades deportivas o recreativas que demanden un consumo de energía intenso o muy intenso 2 o 3 veces por semana durante por lo menos 45 minutos.
Deportista: aquellos individuos que realicen actividades deportivas que demanden un consumo de energía muy intenso más de 3 veces por semana por lo menos durante 45 minutos.
Ej: Actividad física 1. Sedentario |__| 2. Activo laboral | X |
3. Activo recreativo |__| 4. Deportista |__|
Tiempo dedicado a actividad física moderada por semana: ....
Menor de 150 min .... Mayor o igual a 150 min

23. ¿Fuma o fumó cigarrillos?
Consignar con X si la PAE fuma o fumó cigarrillos. Si contesta "no", pasar directamente al ítem Nº 24.
Ej: ¿Fuma o fumó cigarrillos? 1. Sí | X | 2. No |__|

24. ¿Cuántos por día?
Consignar con X el número de cigarrillos que fuma o fumaba habitualmente por día.
Ej: ¿Cuántos por día? 1. 1 a 9 |__| 2. 10 a 19 | X |
3. 20 a 29 |__| 4. > 30 |__|

25. ¿A qué edad comenzó a fumar? |__|__|
Consignar en años la edad en la que comenzó a fumar.

26. Si dejó, ¿a qué edad? |__|__|
Si dejó de fumar, consignar la edad en años. Si aún fuma, llenar los casilleros con Ø.
Ej: La PAE comenzó a fumar a los 18 años y aún fuma. a) A qué edad comenzó: | 1 | 8 | b) Si dejó, a qué edad: | 0 | 0 |
Nota: No dejar en este ítem casilleros vacíos. Completar con Ø.

27. ¿Consume bebidas alcohólicas? 1. Sí |__| 2. No |__|
Consignar con X si la PAE bebe bebidas alcohólicas.

28-33. Tipo de bebida
Consignar con X el tipo de bebida y la cantidad en centímetros cúbicos de cada bebida alcohólica que ingiere la PAE habitualmente. Marcar en los casilleros correspondientes.
Ej: La PAE bebe 2 vasos de vino todos los días y whisky 1 medida viernes y sábados.
28. Vino | X | 29. Cantidad | 0 | 4 | 0 | 0 | cc por día/semana (tachar lo que no corresponda)
30. Cerveza | Ø | 31. Cantidad | Ø | Ø | Ø | Ø | cc por día/semana (tachar lo que no corresponda)
32. B. Blancas | X | 33. Cantidad | 0 | 2 | 0 | 0 | cc por día/semana (tachar lo que no corresponda)
Nota: no dejar en este ítem casilleros vacíos. Completar con Ø.

SOLO PARA MUJERES

34. ¿Tuvo hijos?
Si contesta "no", terminar la encuesta. Si contesta "sí", consignar cuántos hijos tuvo, recordando llenar los espacios vacíos precedentes con 0.
Ej: 34. Tuvo hijos 1. No |__| 2. Sí; cuántos: | 0 | 3 |

35. ¿Alguno pesó ≥ 4 kg al nacer? 1. No |__| 2. No sé |__| 3. Sí, cuántos |__|__|
Consignar si tuvo hijos que al nacer pesaron 4 o más kilos. Si así hubiese sido, consignar cuántos hijos pesaron 4 o más kilos.
Ej: Continuando con el ejemplo anterior, la PAE tuvo 3 hijos que pesaron 3,500 kg; 3,450 kg y 4,200 kg respectivamente. ¿Alguno pesó ≥ 4 kg al nacer? 1. No |__| 2. No sé |__| 3. Sí, cuántos | 0 | 1 |

36. ¿Tuvo diabetes en el embarazo? 1. No |__| 2. No sé |__| 3. Sí, cuántos | 0 | 1 |
Consignar si tuvo diagnóstico de diabetes en algún embarazo. Si así hubiese sido, consignar en cuántos embarazos tuvo diabetes.

Para el encuestador

Transcriba a continuación la siguiente serie de números: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9. El encuestador deberá transcribir la serie de números para que la modalidad caligráfica no altere los resultados.
Fecha |__|__|__|__|__|__|__|

.....	.....
Firma y aclaración del Encuestador	*Firma y sello del Supervisor*

TRABAJO ORIGINAL

Efectos de una dieta de baja carga glucémica seguida de alimentación restringida en el tiempo en mujeres con obesidad y prediabetes: estudio piloto no controlado

Effects of a low glycemic load diet followed by time-restricted feeding in women with obesity and prediabetes: a non-controlled pilot study

Tomás Tale[1], Alejandro Dain Lerner[2], Enrique Majul[3]

RESUMEN

Introducción: en 2019, el 25,4% de la población de la Argentina tenía obesidad y la prevalencia continúa en aumento, con una proyección del 43% para 2035. Según la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR), aproximadamente el 13% de los adultos presenta diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los cambios en el estilo de vida, habitualmente prescriptos en ambas condiciones (dieta hipocalórica y ejercicio), no resultan efectivos en todos los pacientes. Se requieren nuevas estrategias terapéuticas más efectivas y sostenibles.

Materiales y métodos: se realizó un estudio clínico prospectivo, no farmacológico, de cohorte única (pre-pos), piloto, sin grupo control, en 30 mujeres de 25 a 60 años con un índice de masa corporal entre 30 y 40 kg/m² y diagnóstico de prediabetes, atendidas entre febrero de 2023 y septiembre de 2024. Durante las primeras 4 semanas se implementó una dieta de baja carga glucémica y, a partir de la quinta semana, se incorporó la alimentación restringida en el tiempo (ventana de 8±2 horas), completando 8 semanas de intervención. Se evaluaron cambios en el peso, glucemia, insulinemia, perfil lipídico, proteína C reactiva ultrasensible y composición corporal. No se modificó el nivel de actividad física durante la intervención.

Resultados: la intervención logró una pérdida de peso promedio de 7,4 kg (p<0,001), con mejoras significativas en la glucemia en ayunas (-10,2 mg/dL; p<0,001), la glucemia poscarga (-6,3 mg/dL; p=0,048), la insulinemia en ayunas (-5,2 µU/mL; p<0,001), los triglicéridos (-36,8 mg/dL; p<0,001), el colesterol HDL (+2,5 mg/dL; p=0,004) y la proteína C reactiva ultrasensible (-1,8 mg/L; p<0,001). No hubo cambios significativos en la uricemia. El 43% de las participantes alcanzó valores normales de glucemia al finalizar.

Conclusiones: un programa nutricional secuencial de dieta de baja carga glucémica seguida de alimentación restringida en el tiempo podría constituir una alternativa eficaz para mejorar parámetros metabólicos y lograr descenso de peso en mujeres con obesidad y prediabetes. Por tratarse de un diseño sin grupo control y con incorporación secuencial de la alimentación restringida en el tiempo, estos resultados son preliminares.

Palabras clave: ayuno; restricción calórica; dieta con restricción de carbohidratos; índice glucémico; obesidad; estado prediabético.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (186-193)

ABSTRACT

Introduction: *according to the National Risk Factor Survey in Argentina, 25.4% of the population was obese in 2019, with projections indicating a rise to 43% by 2035. Approximately 13% of adults are affected by type 2 diabetes, with a growing number of diagnoses among younger individuals. Standard lifestyle interventions, such as calorie restriction and exercise, are not effective for all patients and often lack long-term adherence. Novel dietary strategies are needed to improve metabolic outcomes.*

Materials and methods: *a prospective, non-pharmacological, single-arm (pre-post) pilot clinical trial was conducted in 30 women aged 25 to 60 years, with a BMI between 30 and 40 kg/m² and prediabetes. Participants followed a low-carbohydrate, low-glycemic load diet for 8 weeks. From week 5 onward, an 8±2-hour time-restricted feeding window was added. Metabolic, anthropometric and inflammatory parameters were evaluated at baseline and after the intervention. Physical activity levels were not modified during the study.*

Results: *the intervention led to an average weight loss of 7.4 kg (p<0.001), with significant reductions in fasting glucose (-10.2 mg/dL; p<0.001), 2-hour post-load glucose (-6.3 mg/dL; p=0.048), fasting insulin (-5.2 µU/mL; p<0.001), triglycerides (-36.8 mg/dL; p<0.001), and CRP (-1.8 mg/L; p<0.001), along with an increase in HDL (+2.5 mg/dL; p=0.004). No significant changes were found in uric acid. A total of 43% of participants reached normal fasting glucose levels post-intervention.*

Conclusions: *a sequential program of a low glycemic load diet followed by time-restricted feeding may be an effective strategy for weight loss and metabolic improvement in women with obesity and prediabetes. These findings are preliminary given the uncontrolled, single-arm design.*

Key words: *diabetes mellitus; mortality; risk factors; demography.*

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (186-193)

[1] Médico especialista en Nutrición, Magíster en Nutrición y Diabetes, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Maestría en Nutrición y Diabetes, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina
[2] Doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna y Nutrición, experto en Diabetes, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Maestría en Nutrición y Diabetes, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina
[3] Doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna, experto en Diabetes, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Maestría en Nutrición y Diabetes, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina

Contacto del autor: Tomás Tale
E-mail: tomastale@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 30/6/2026
Fecha de trabajo aceptado: 11/11/2026

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

INTRODUCCIÓN

La obesidad y la prediabetes representan desafíos importantes para la salud y la calidad de vida en la actualidad. No solo comparten múltiples mecanismos fisiopatológicos, sino que se retroalimentan en su presentación clínica y complicaciones. En la Argentina, la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR 2019) reveló que el 25,4% de la población adulta vivía con obesidad y cerca del 13% con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Las proyecciones para las próximas décadas estiman un 43% de obesidad para 2035[1,2]. El número de personas con DM2 se ha triplicado en el continente americano desde 1980 y se estima que alcanzará 109 millones para 2040[3].

Más allá de las cifras, estas condiciones deterioran la calidad de vida, aumentan el riesgo cardiovascular y representan una carga para el sistema de salud. Por ello, la búsqueda de intervenciones efectivas, sostenibles y accesibles resulta prioritaria. Si bien el enfoque tradicional basado en la dieta hipocalórica y la actividad física sigue siendo el estándar, su eficacia real es limitada en muchos pacientes y la adherencia a largo plazo representa un obstáculo frecuente. Así lo han señalado diversos estudios, como el *Da Qing Diabetes Prevention Study* (DQDPS), el *Diabetes Prevention Program* (DPP) y el *Diabetes Prevention Study* (DPS), que demostraron la eficacia de las modificaciones del estilo de vida para prevenir la progresión hacia la DM2, aunque también reflejaron las dificultades en mantener los cambios a largo plazo[4-6].

En este contexto, emergen nuevas estrategias alimentarias con potencial terapéutico: por un lado, la alimentación restringida en el tiempo (*time-restricted eating*) y, por otro, las dietas hipohidrocarbonadas de baja carga glucémica. Ambas han demostrado resultados alentadores, tanto en estudios controlados como en revisiones sistemáticas, y apuntan a mecanismos fisiológicos diferentes a los que prioriza la clásica restricción calórica, que ha resultado poco eficaz para corregir alteraciones lipídicas y glucídicas y puede ser difícil de sostener en el largo plazo en un gran porcentaje de personas[7].

Los horarios e intervalos entre las comidas son variables fundamentales en la fisiopatogenia de la obesidad y de la DM. Una misma comida puede desencadenar respuestas glucémicas distintas según el momento de la ingesta. La sensibilidad a la insulina y la capacidad de respuesta de las células beta cambian en el transcurso del día[8,9].

La alimentación restringida en el tiempo se fundamenta en principios cronobiológicos que reconocen la importancia de los intervalos entre las comidas en la regulación metabólica. Esta intervención consiste en limitar la ventana de ingesta diaria a un período de entre 6 y 10 horas, permitiendo un intervalo prolongado de ayuno. Su aplicación en personas con obesidad y prediabetes se ha asociado a una reducción del peso corporal respecto del grupo control, una normalización del metabolismo glucídico[10-13], mejoras en el perfil lipídico[14], una reducción de marcadores de inflamación y hormonas orexígenas[15,16].

Por otro lado, las dietas hipohidrocarbonadas restringen la proporción de hidratos de carbono en la alimentación diaria a menos del 30% del total calórico, o menos de 100 gramos por día[17]. Estas dietas, especialmente si se componen de alimentos con baja carga glucémica, han mostrado mejoras significativas en el control glucémico, en la reducción de la adiposidad visceral, en los marcadores de inflamación crónica y en la disminución de los niveles de insulina y triglicéridos[18]. La carga glucémica, que combina la cantidad y la calidad de los carbohidratos consumidos, se ha transformado en una herramienta valiosa para predecir el impacto de la dieta en la glucemia posprandial[19]. En este sentido, la tabla de Atkinson et al. resulta de gran utilidad por su validación y aplicabilidad práctica[19].

Revisiones sistemáticas y metaanálisis evidencian que las dietas bajas en carbohidratos logran pérdida de peso a corto y largo plazo[20-26], reducen la grasa corporal[27], mejoran el perfil lipídico[20,21,26,28-31], disminuyen la HbA1c[25,26,28,29,32,33] y reducen el apetito y el deseo por comer[34]. En estudios aleatorizados y controlados se evidenció mayor pérdida de adiposidad central, medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) a las 15 semanas con una dieta baja en carbohidratos frente a una baja en grasas[35].

Si bien existen numerosos estudios que han evaluado de forma aislada el efecto de estas intervenciones, son escasos los que han analizado su combinación. En la Argentina, las estrategias nutricionales para abordar la obesidad y la prediabetes se han centrado tradicionalmente en la reducción calórica y la indicación de actividad física, con resultados variables. Los patrones alimentarios locales, caracterizados por un elevado consumo de carbohidratos refinados y productos ultraprocesados, además de una tendencia a concentrar la ingesta en las horas vespertinas-nocturnas, representan un desafío particular. Hasta la fecha, no se han publicado estudios locales que evalúen la combinación de alimentación restringida en el tiempo con dietas de baja carga glucémica en nuestra población. La posibilidad de sumar los beneficios de ambos enfoques -el impacto cronobiológico del ayuno intermitente y el efecto hormonal/metabólico de la dieta baja en carbohidratos- podría representar una herramienta terapéutica innovadora, sostenible y adaptada a las realidades locales.

Este trabajo busca aportar evidencia preliminar sobre los efectos de combinar estas estrategias alimentarias en mujeres con obesidad y prediabetes, evaluando su impacto en el peso corporal, la glucemia, la insulinemia, el perfil lipídico, los marcadores inflamatorios y la composición corporal, así como la adherencia y los efectos adversos. Este estudio piloto, llevado a cabo en un entorno ambulatorio habitual, aspira a generar evidencia local útil y adaptable a nuestra práctica clínica cotidiana.

HIPÓTESIS

La implementación de una dieta hipohidrocarbonada de baja carga glucémica durante 8 semanas, con incorporación de la alimentación restringida en el tiempo a partir de la quinta semana, mejora significativamente los parámetros metabólicos -glucemia, insulinemia, perfil lipídico y marcadores de inflamación- y reduce el peso y el porcentaje de grasa corporal en mujeres con obesidad y prediabetes, sin generar eventos adversos relevantes.

OBJETIVOS

General

Evaluar el impacto de una intervención nutricional secuencial (dieta hipohidrocarbonada de baja carga glucémica durante 8 semanas, con incorporación de alimentación restringida en el tiempo desde la quinta semana), en mujeres con obesidad y prediabetes, sobre parámetros metabólicos, inflamatorios y de composición corporal.

Específicos

- Determinar la magnitud de la reducción de la glucemia en ayunas y poscarga tras la intervención.
- Evaluar los cambios en el perfil lipídico, particularmente el incremento del colesterol HDL y la disminución de los triglicéridos.
- Medir el efecto de la intervención sobre los niveles de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de inflamación sistémica.
- Analizar los cambios en la composición corporal mediante la fórmula Clínica Universidad de Navarra-*Body Adiposity Estimator* (CUN-BAE), con foco en la reducción de la masa grasa estimada.
- Estimar la adherencia y la tolerancia a la intervención y describir los eventos adversos reportados durante el período de seguimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico prospectivo, longitudinal, con diseño de cohorte única pre-posintervención, de carácter piloto, no farmacológico, durante el período comprendido entre febrero de 2023 y septiembre de 2024.

Población de estudio

Se incluyeron mujeres adultas de entre 25 y 60 años, con un índice de masa corporal (IMC) entre 30 y 40 kg/m² y diagnóstico de prediabetes, según criterios de la *American Diabetes Association* (ADA): glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dL o glucemia poscarga entre 140 y 199 mg/dL (prueba de tolerancia oral a la glucosa, PTOG[37]).

La selección de participantes se realizó a través de un muestreo secuencial, incluyendo a todas las pacientes que cumplían los criterios y asistieron a la consulta en el período definido. El peso corporal debía ser estable (variación menor al 10%) en los 3 meses previos.

Los criterios de exclusión fueron: turnos labo-

rales rotativos o nocturnos; trastornos de la conducta alimentaria diagnosticados; cirugías bariátricas previas o programadas; realización reciente de ayuno intermitente o dieta cetogénica (últimos 3 meses); diagnóstico de DM1 o DM2; enfermedades metabólicas descompensadas; condiciones que limiten la alimentación (enfermedad celíaca, vegetarianismo estricto); embarazo, lactancia o búsqueda activa de embarazo; tratamiento psiquiátrico no estabilizado o reciente; o consumo problemático de alcohol o drogas recreativas.

Todas las participantes fueron evaluadas antes de iniciar la intervención y nuevamente al completarse las 8 semanas. Las mediciones incluyeron: valoración antropométrica (talla y peso corporal con balanza digital profesional SYSTEL calibrada, en ropa interior, descalza, en ayunas y luego de evacuar la vejiga); composición corporal estimada mediante la fórmula CUN-BAE[36], y análisis bioquímicos (hemograma completo, colesterol HDL y LDL, triglicéridos, transaminasas, TSH, PCR-us, glucemia en ayunas, PTOG e insulinemia basal y poscarga).

Para las extracciones de sangre se solicitó evitar, durante las 24 horas previas, el consumo de cafeína, alcohol y tabaco, así como la actividad física intensa. Las muestras se obtuvieron tras un ayuno nocturno de 12 h, a las 7:30±1:00 h.

Procedimiento y cronograma

La intervención tuvo una duración de 8 semanas. El protocolo se desarrolló en las etapas detalladas en la Tabla 1.

Justificación de la duración

La duración de 8 semanas se determinó considerando que los cambios metabólicos más significativos en respuesta a las modificaciones dietéticas se producen durante las primeras 4 a 8 semanas[45]. Además, aunque muchos estudios utilizan protocolos de 12 a 16 semanas, las tasas de abandono tienden a incrementarse tras la octava semana; considerando que la intervención combinaba dos estrategias, se priorizó un período que maximizara la adherencia y permitiera observar cambios clínicamente relevantes.

Aspectos estadísticos

El análisis se realizó con R 4.1.0, con un nivel de significancia $p<0,05$. Las variables continuas se presentaron como media ± desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico, según la distribución (Shapiro-Wilk y gráfico Q-Q). Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Para las comparaciones pre-pos se utilizó la prueba t de Student para muestras pareadas o la prueba de Wilcoxon pareada, según correspondiera. Las asociaciones se evaluaron mediante correlación de Spearman. Finalmente, se aplicó una curva ROC para evaluar la capacidad predictiva de la glucemia en ayunas basal sobre la reducción ≥5% de grasa corporal, reportando el punto de corte óptimo (índice de Youden), sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Para cada análisis se especificó el número de participantes incluidos (n).

Semana	Fase de intervención	Actividades realizadas
-1	Selección y consentimiento	Evaluación de criterios de inclusión/exclusión y firma del consentimiento informado (aprobado por CIEIS, 4/10/2022)
0	Basal	Datos demográficos, antropometría, composición corporal (CUN-BAE) y muestras sanguíneas en ayunas
1-4	Dieta hipohidrocarbonada	Dieta hipohidrocarbonada (≤ 70 g de carbohidratos/día), priorizando alimentos de baja y media carga glucémica. Visitas semanales con registro digital diario, control de adherencia y reporte de eventos adversos
5-8	Dieta + ART (8 ± 2 h)	Se añadió alimentación restringida en el tiempo con ventana diaria de 8±2 horas, adaptada a la rutina de cada participante
8	Evaluación final	Repetición de antropometría, CUN-BAE, laboratorio, adherencia y reporte de eventos adversos

CIEIS: Comité Institucional de Ética en Investigación en Salud; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; ART: alimentación restringida en el tiempo.
Se indicó mantener el nivel habitual de actividad física durante la intervención; se monitoreó semanalmente y no se registraron cambios significativos

Tabla 1: Esquema cronológico del estudio.

Variable	Instrumento / procedimiento	Unidad
Peso corporal	Balanza digital profesional SYSTEL (calibrada)	kg
Talla	Estadiómetro	m
IMC	Cálculo (peso/talla²)	kg/m²
Grasa corporal	Fórmula CUN-BAE[36]	%
Glucemia ayunas/poscarga	Laboratorio	mg/dL
Insulinemia ayunas/poscarga	Laboratorio	µU/mL
Perfil lipídico (HDL, LDL, TG)	Laboratorio	mg/dL
PCR ultrasensible	Laboratorio	mg/L
Uricemia	Laboratorio	mg/dL
Adherencia	Registro digital + entrevistas semanales	% días

IMC: índice de masa corporal; TG: triglicéridos; PCR: proteína C reactiva; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator.

Tabla 2: Variables, instrumentos y unidades de medición.

RESULTADOS

Participantes

Al cierre del reclutamiento, 45 pacientes aceptaron participar. Durante el seguimiento, 15 fueron discontinuadas (inicio de medicación para obesidad: n=6; tratamiento hormonal para fertilidad: n=1; incumplimiento de adherencia: n=8). Finalmente, 30 pacientes completaron la intervención y se incluyeron en el análisis final; los parámetros de laboratorio estuvieron disponibles en 28 de ellas.

Características basales

Edad promedio 43,7±9,8 años; IMC inicial 35,8±4,3 kg/m². Todas presentaban glucemia en ayunas ≥100 mg/dL. Respecto de la actividad física basal, el 73% (n=22) tenía un estilo de vida sedentario (<150 min/semana), el 20% (n=6) actividad moderada (150–300 min/semana) y el 7% (n=2) superaba los 300 min/semana; la actividad principal fue la caminata (76%). El patrón se mantuvo estable a lo largo de la intervención.

Cambios globales pre versus posintervención

Luego de 8 semanas de intervención se observaron los resultados que se detallan en la Tabla 3 y la Figura 1.

Composición corporal

La composición corporal se estimó mediante la fórmula CUN-BAE[36] a partir del IMC, la edad y el sexo en todas las participantes.

Análisis ROC

La glucemia en ayunas basal presentó capacidad predictiva para anticipar una reducción ≥5% en el porcentaje de grasa corporal. El punto de corte óptimo fue de 113 mg/dL, con una sensibilidad del 81%, una especificidad del 74%, un VPP del 76% y un VPN del 80%.

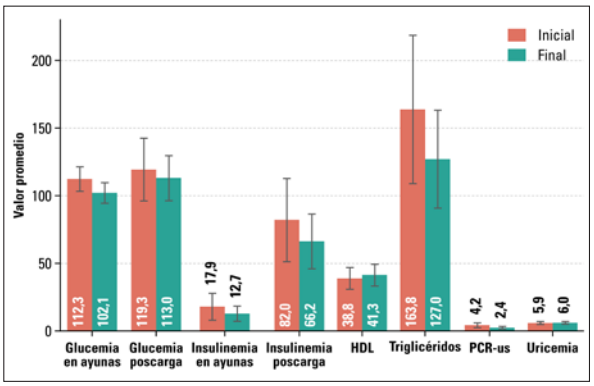
Eventos adversos y adherencia

- No se reportaron eventos graves.
- El 36,6% (n=11) refirió constipación leve, resuelta con probióticos y pautas dietarias.
- Dos participantes (6,6%) presentaron ansiedad leve al iniciar el plan, que disminuyó con el seguimiento.
- La adherencia fue adecuada en el 80% de las pacientes (≥75% de los días con la intervención).

Parámetros	Valor basal	Valor final	Δ	p
Peso (kg) (n=30)	87,6±11,4	80,2±10,8	-7,4	<0,001
IMC (kg/m²) (n=30)	35,8±4,3	33,1±4,2	-2,7	<0,001
% grasa total (CUN-BAE) (n=30)	42,6±4,2	39,3±3,9	-3,3	0,013
Glucemia ayunas (mg/dL) (n=28)	112,3±8,9	102,1±7,5	-10,2	<0,001
Glucemia poscarga (mg/dL) (n=28)	119,3±23,1	113,0±16,4	-6,3	0,048
Insulinemia ayunas (µU/mL) (n=28)	17,9±10,2	12,7±5,7	-5,2	<0,001
Insulinemia poscarga (µU/mL) (n=28)	82,0±30,4	66,2±20,2	-15,8	<0,001
HDL (mg/dL) (n=28)	38,8±7,8	41,3±8,0	+2,5	0,004
Triglicéridos (mg/dL) (n=28)	163,8±54,7	127,0±35,9	-36,8	<0,001
PCR ultrasensible (mg/L) (n=28)	4,2±2,6	2,4±1,5	-1,8	<0,001
Uricemia (mg/dL) (n=28)	5,9±1,6	6,0±1,3	+0,1	0,774

IMC: índice de masa corporal; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; PCR: proteína C reactiva.
El 43% de las participantes alcanzaron glucemia en ayunas <100 mg/dL al finalizar. El 83% logró perder al menos el 5% del peso inicial (diferencia significativa pre-post, p < 0,001; prueba de McNemar).

Tabla 3: Resultados pre-pos en parámetros antropométricos y bioquímicos.



Unidades: glucemias e insulinemias, HDL, triglicéridos y uricemia en mg/dL; insulinemias en µU/mL; PCR-us en mg/dL. Las barras de error: ± desviación estándar.
PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible.

Figura 1: Comparación de variables metabólicas: inicial versus final (n=30).

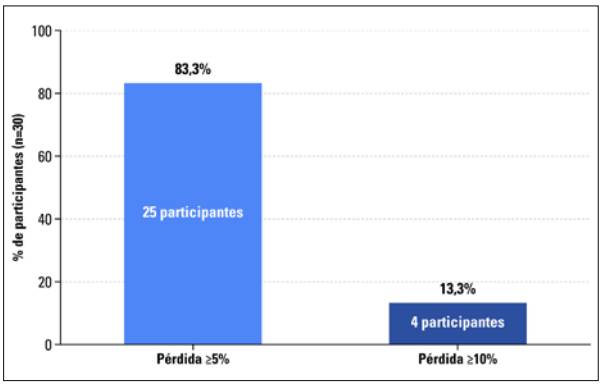


Figura 2: Proporción de participantes según el porcentaje de pérdida de peso alcanzado (n=30).

DISCUSIÓN

Los resultados sugieren que un programa nutricional secuencial de dieta hipohidrocarbonada de baja carga glucémica seguida de alimentación restringida en el tiempo puede favorecer el descenso de peso y mejorar parámetros metabólicos clave en mujeres con obesidad y prediabetes.

En solo 8 semanas se observaron mejoras clínicamente significativas en el peso, el perfil glucémico, los lípidos y los marcadores inflamatorios, con buena tolerancia. Más del 80% de las participantes perdió al menos el 5% del peso inicial, magnitud considerada clínica y metabólicamente relevante. El descenso ponderal fue superior al de estudios que aplicaron alimentación restringida en el tiempo o dietas bajas en carbohidratos por separado[39,40]. Ahora bien, dado que la alimentación restringida en el tiempo se incorporó recién en las últimas 4 semanas y no se realizó una medición intermedia (cuarta semana), no fue posible atribuir con certeza los cambios observados a la combinación de ambas estrategias ni cuantificar el aporte específico de la alimentación restringida en el tiempo respecto de la dieta aplicada sola.

La reducción de la glucemia basal resultó superior a la de estudios que aplicaron la alimentación restringida en el tiempo sin restricción de carbohidratos y similar a la de estudios que combinan ambas intervenciones[40]. Respecto de la sensibilidad a la insulina, se evidenció una reducción significativa tanto en la insulinemia basal como en la poscarga, lo cual sugiere una mejora en la homeostasis glucídica. Este efecto ha sido reportado en ensayos que restringen los carbohidratos o reordenan los tiempos de ingesta favoreciendo la alimentación matutina[16,38].

En el perfil lipídico se observó una reducción de los triglicéridos y un aumento del colesterol HDL, lo que refuerza el potencial de esta estrategia para mejorar el riesgo cardiovascular[41]. Un aspecto destacado fue la reducción de la PCR-us, marcador sensible de inflamación crónica, también descripto en estudios que combinan ambas intervenciones[40].

Respecto de la tolerabilidad, los eventos adversos fueron leves y manejables. La constipación, reportada por aproximadamente un tercio de las participantes, es un efecto conocido de las dietas bajas en carbohidratos, relacionado con la menor ingesta de fibra[41]. Los síntomas de ansiedad leve inicial fueron transitorios. La adherencia total fue menor a la reportada en estudios con una sola de las intervenciones[40,43,44], lo cual es esperable al aplicar ambas de forma simultánea en las últimas semanas.

Fortalezas del estudio

Constituye uno de los primeros trabajos locales que evalúa una dieta de baja carga glucémica seguida de alimentación restringida en el tiempo en mujeres con obesidad y prediabetes en un entorno ambulatorio real. El diseño pragmático se adaptó a la rutina de las participantes, con seguimiento semanal intensivo y registro detallado de adherencia y síntomas, lo que permitió caracterizar la respuesta terapéutica y la tolerabilidad en condiciones de vida real.

Limitaciones

El estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse:

- El diseño es secuencial: la alimentación restringida en el tiempo se incorporó recién en la quinta semana y no se realizaron mediciones en la cuarta semana, por lo que no fue posible separar el efecto

de la dieta de baja carga glucémica (aplicada sola las primeras 4 semanas) del aporte incremental de la alimentación restringida en el tiempo; los resultados reflejan el efecto conjunto del programa secuencial.

• No se realizó un cálculo formal del tamaño muestral ni de la potencia estadística; el número de participantes se definió por conveniencia, acorde con el carácter piloto del estudio.

• Tamaño muestral acotado, propio de estudios piloto, que limita el poder estadístico y la generalización.

• Ausencia de grupo control, que no permite inferir causalidad ni descartar el efecto de variables externas.

• La discontinuación de seis participantes por inicio de medicación para la obesidad podría introducir un sesgo de selección, dado que quienes permanecieron pudieron diferir de quienes abandonaron.

• El estudio se centró en mujeres adultas, lo que restringe la extrapolación a varones, adolescentes o pacientes con comorbilidades severas.

• La composición corporal se basó en una estimación indirecta (fórmula CUN-BAE) y no en una técnica de referencia, lo que introduce posible variabilidad en estas mediciones.

• Con n=30, las estimaciones de la curva ROC (sensibilidad, especificidad, VPP y VPN) tienen precisión limitada y deben interpretarse con cautela.

• La adherencia se evaluó mediante autoinforme, sin herramientas objetivas, lo que podría sobreestimar el cumplimiento real.

CONCLUSIONES

Los hallazgos permiten concluir que un programa nutricional secuencial de dieta hipohidrocarbonada de baja carga glucémica seguida de alimentación restringida en el tiempo puede ofrecer una alternativa efectiva y bien tolerada en mujeres con obesidad y prediabetes que busquen mejorar su composición corporal y su perfil metabólico.

Estos datos abren una vía para repensar las intervenciones nutricionales desde un enfoque más fisiológico, integrando no solo qué se come, sino también cuándo y en qué intervalo horario.

No obstante, los resultados deben interpretarse con cautela: la ausencia de grupo control, la imposibilidad de aislar el efecto específico de la alimentación restringida en el tiempo, el seguimiento limitado y la necesidad de validar estos hallazgos en muestras más amplias y diversas invitan a continuar investigando. Este trabajo aporta una primera aproximación local sobre una estrategia nutricional alternativa para el manejo de la obesidad y la prediabetes, que merece ser explorada en mayor profundidad.

Propuestas para trabajos futuros

• Ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con grupo control paralelo, que permitan atribuir causalidad y comparar el enfoque secuencial frente a otras estrategias.

• Diseños con medición intermedia (cuarta semana) que permitan aislar el efecto específico de la alimentación restringida en el tiempo respecto de la dieta aplicada sola.

• Seguimiento a largo plazo (6-12 meses) para evaluar la sostenibilidad de los beneficios y la adherencia.

• Personalización y predictores de respuesta, combinando variables clínicas, bioquímicas y conductuales.

• Aplicabilidad en otras poblaciones (varones, adultos mayores, pacientes con comorbilidades).

• Incorporación de marcadores adicionales (leptina, grelina, microbiota) y evaluación de la composición corporal con técnicas de referencia, incorporando tecnologías como sensores de glucosa o monitoreo digital de la ingesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). 4.ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo: resultados definitivos. Buenos Aires: INDEC; 2019. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf INDEC.
2. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. London: World Obesity Federation; 2023. Disponible en: https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023.
3. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf.
4. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al.The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Diabetes Care. 2003;26(12):3230-3236.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403.
6. Pan XR, Li GW, HuYH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997;20(4):537-544.
7. Wadden TA, et al. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the Look AHEAD study. Obesity. 2014;22(1):5-13.
8. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. Metabolism. 2018;84:11-27.
9. Kim P, Oster H, Lehnert H, et al. Coupling the circadian clock to homeostasis. Endocr Rev. 2018;39(3):261-273.
10. Bertéus Forslund H, Lindroos AK, Sjöström L, et al. Meal patterns and obesity in Swedish women. Eur J Clin Nutr. 2002;56(8):740-747.
11. Berg C, Lappas G, Wolk A, et al. Eating patterns and portion size associated with obesity in a Swedish population. Appetite. 2009;52(1):21-26.
12. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, et al. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. Obesity. 2011;19(7):1374-1381.

13. Allison KC, Goel N. Timing of eating in adults across the weight spectrum. Physiol Behav. 2018;192:158-166.
14. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, et al. Eating two larger meals a day is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. Diabetologia. 2014;57(8):1552-1560.
15. Moro T, Tinsley G, Bianco A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. J Transl Med. 2016;14(1):290.
16. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, et al. Early time-restricted feeding reduces appetite and increases fat oxidation but does not affect energy expenditure in humans. Obesity. 2019;27(8):1244-1254.
17. Chacón V, Cara KC, Chung M, et al. Defining "low-carb" in the scientific literature: a scoping review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2024;1-10.
18. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management. Nutrition. 2015;31(1):1-13.
19. Atkinson FS, Brand-Miller JC, Foster-Powell K, et al. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021. Am J Clin Nutr. 2021;114(5):1625-1632.
20. Bueno NB, de Melo ISV, de Oliveira SL, et al. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of RCTs. Br J Nutr. 2013;110(7):1178-1187.
21. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierod MB, et al. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of RCTs. Br J Nutr. 2016;115(3):466-479.
22. Steckhan N, Hohmann CD, Kessler C, et al. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Nutrition. 2016;32(3):338-348.
23. Tobias DK, Chen M, Manson JAE, et al. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(12):968-979.
24. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary intervention for overweight and obese adults: comparison of low-carbohydrate and low-fat diets. A meta-analysis. PLoS One. 2015;10(10):e0139817.
25. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. Am J Clin Nutr. 2013;97(3):505-516.
26. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. Obes Rev. 2012;13(11):1048-1066.
27. Hashimoto Y, Fukuda T, Oyabu C, et al. Impact of low-carbohydrate diet on body composition: meta-analysis of RCTs. Obes Rev. 2016;17(6):499-509.
28. Huntriss R, Campbell M, Bedwell C. The interpretation and effect of a low-carbohydrate diet in the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of RCTs. Eur J Clin Nutr. 2018;72(3):311-325.
29. Meng Y, Bai H, Wang S, et al. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: a systematic review and meta-analysis of RCTs. Diabetes Res Clin Pract. 2017;131:124-131.
30. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis. J Acad Nutr Diet. 2013;113(12):1640-1661.
31. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of RCTs. Am J Epidemiol. 2012;176(Suppl 7):S44-S54.
32. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, et al. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in type 2 diabetes. Eur J Epidemiol. 2018;33(2):157-170.
33. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, et al. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2018;139:239-252.
34. Gibson AA, Seimon RV, Lee CMY, et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2015;16(1):64-76.
35. Garr Barry V, Stewart M, Soleymani T, et al. Greater loss of central adiposity from low-carbohydrate versus low-fat diet in middle-aged adults with overweight and obesity. Nutrients. 2021;13(2):475.
36. Costa A, Konieczna J, Reynés B, et al. CUN-BAE index as a screening tool to identify increased metabolic risk in apparently healthy normal-weight adults and those with obesity. J Nutr. 2021;151(8):2215-2225.
37. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, et al. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S27-S49.
38. Li C, Xing C, Zhang J, et al. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. J Transl Med. 2021;19(1):148.
39. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 2008;359(3):229-241.
40. He M, Wang J, Liang Q, et al. Time-restricted eating with or without low-carbohydrate diet reduces visceral fat and improves metabolic syndrome: a randomized trial. Cell Rep Med. 2022;3(10):100777.
41. Li L, Li R, Tian Q, et al. Effects of healthy low-carbohydrate diet and time-restricted eating on weight and gut microbiome in adults with overweight or obesity: a feeding RCT. Cell Rep Med. 2024;5(11):101801.
42. Khalafi M, Maleki AH, Ehsanifar M, et al. Longer-term effects of intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2025;26(2):e13855.
43. Li C, Xing C, Zhang J, et al. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles. J Transl Med. 2021;19(1):148.
44. Termannsen A, Varming A, van Elst C, et al. Feasibility of time-restricted eating in individuals with overweight, obesity, prediabetes, or type 2 diabetes: a systematic scoping review. Obesity. 2023;31(6):1463-1485.
45. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. Cell Metab. 2018;27(6):1212-1221.e3.

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.

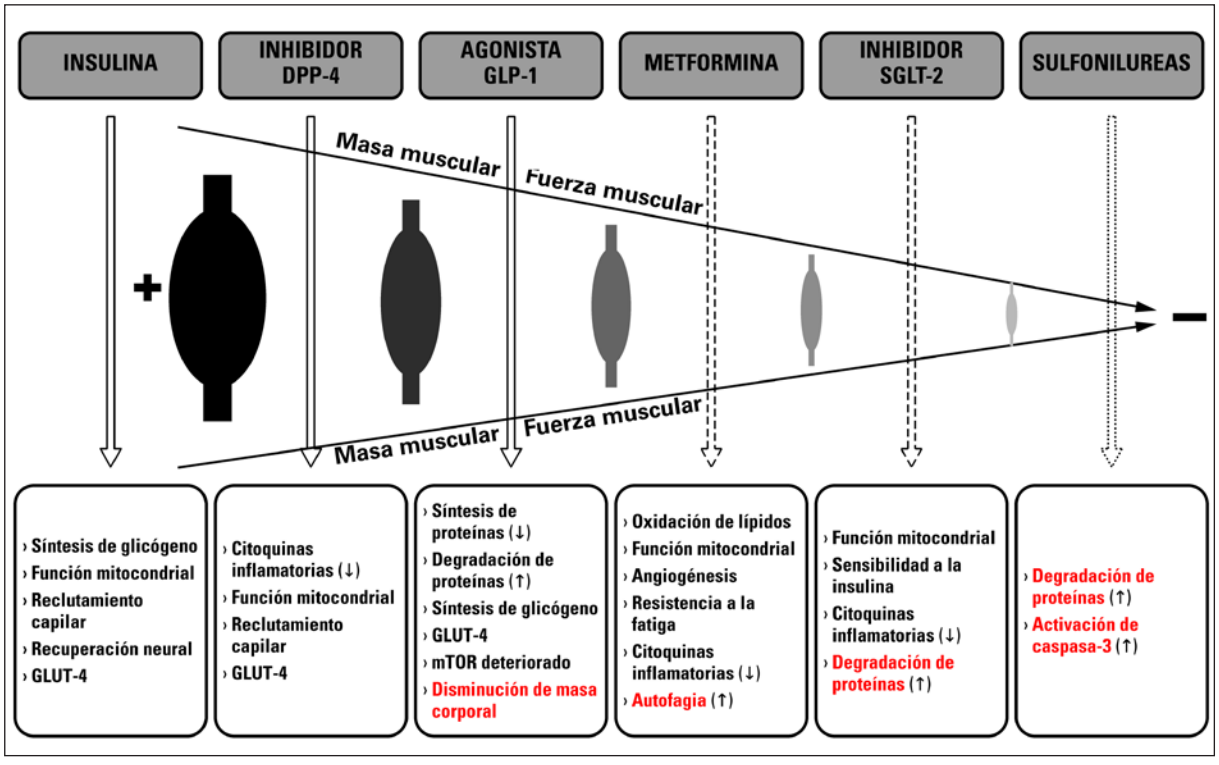


Figura 2: Impacto a nivel muscular de los fármacos para la diabetes mellitus tipo 2.

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.

REVISIÓN

Farmacoterapia de la diabetes mellitus tipo 2: impacto sobre la masa, la calidad y la función del músculo esquelético. Revisión narrativa crítica

Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: impact on skeletal muscle mass, quality, and function. A critical narrative review

Martín Rodríguez

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con deterioro progresivo del músculo esquelético a través de mecanismos que incluyen resistencia a la insulina, hiperglucemia crónica, inflamación de bajo grado, disfunción mitocondrial, infiltración de grasa intramuscular, sedentarismo y comorbilidades. En este contexto, resulta relevante analizar si los fármacos utilizados para su tratamiento pueden modificar la masa, la calidad o la función muscular. Esta revisión sintetiza la evidencia actual sobre los efectos de las principales clases farmacológicas empleadas en la DM2 sobre el músculo esquelético, diferenciando entre los cambios de composición corporal y los desenlaces funcionales como la fuerza, la velocidad de marcha, la fragilidad o el rendimiento físico. La revisión se apoya, además, en el cambio conceptual de la sarcopenia, desde un modelo centrado en la masa muscular hacia un enfoque funcional, representado por el *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2* (EWGSOP2) y el *Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium* (SDOC).

La evidencia sugiere efectos diferenciales según la clase terapéutica. La metformina muestra un perfil globalmente neutro, aunque existen interrogantes sobre su posible interferencia con vías anabólicas y adaptaciones al ejercicio en determinados contextos. Las sulfonilureas y la insulina pueden aumentar el peso corporal, pero no necesariamente mejorar la calidad muscular, y agregan un riesgo funcional indirecto por hipoglucemia. Las tiazolidinedionas podrían mejorar la sensibilidad insulínica muscular; sin embargo, su uso está limitado por la aparición de edema, aumento de peso, fracturas e insuficiencia cardíaca. Los inhibidores de DPP-4 parecen funcionalmente neutros. Los inhibidores de SGLT2 reducen el peso y la masa grasa, con pequeñas reducciones de la masa muscular que requieren vigilancia en adultos mayores o frágiles. Por último, los agonistas del receptor de GLP-1 y la tirzepatida inducen pérdidas ponderales importantes, predominantemente de masa grasa, pero pueden asociarse a reducción absoluta de la masa magra; por ello, su impacto debe interpretarse junto con la calidad muscular, la función física y el contexto clínico.

En conjunto, la prescripción farmacológica en DM2 debería incorporar una mirada muscular funcional. Más que evitar fármacos por su efecto sobre la masa magra, el objetivo debe ser acompañar las terapias modernas con una evaluación funcional, una adecuada ingesta proteica y el entrenamiento de fuerza.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2; sarcopenia; músculo esquelético.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (210-221)

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is associated with progressive skeletal muscle impairment through several mechanisms, including insulin resistance, chronic hyperglycemia, low-grade inflammation, mitochondrial dysfunction, intramuscular fat infiltration, physical inactivity, and comorbid conditions. In this context, it is clinically relevant to assess whether glucose-lowering pharmacotherapy may influence skeletal muscle mass, quality, or function. This review summarizes current evidence on the effects of the main drug classes used for the treatment of type 2 diabetes on skeletal muscle, distinguishing changes in body composition from functional outcomes such as muscle strength, gait speed, frailty, and physical performance. The review also incorporates the evolving concept of sarcopenia, from a mass-centered model to a functional approach, as reflected by EWGSOP2 and the Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium.

Available evidence suggests class-specific effects. Metformin appears largely neutral overall, although concerns remain regarding its potential interference with anabolic signaling and exercise-induced adaptations in selected contexts. Sulfonylureas and insulin may increase body weight but do not necessarily improve muscle quality and may indirectly impair function through hypoglycemia-related falls, fear of movement, or reduced physical activity. Thiazolidinediones may improve muscle insulin sensitivity, but their use is limited by weight gain, edema, fractures, and heart failure risk. DPP-4 inhibitors seem functionally neutral. SGLT2 inhibitors reduce body weight and fat mass, with small reductions in muscle mass that warrant monitoring in older or frail individuals. GLP-1 receptor agonists and tirzepatide induce substantial weight loss, mainly through fat mass reduction, but may also reduce absolute lean mass; therefore, their muscle impact should be interpreted in relation to muscle quality, physical function, and clinical context.

Overall, pharmacological treatment of type 2 diabetes should include a functional muscle perspective. Rather than avoiding therapies solely because of their effects on lean mass, modern glucose-lowering and weight-reducing treatments should be accompanied by functional assessment, adequate protein intake, and structured resistance exercise to preserve skeletal muscle health.

Key words: *obesity; diabetes mellitus type 2; sweetening agents.*

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (210-221)

Exprofesor Titular de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Director del Instituto de Clínica Médica y Diabetes (Clindiab), Mendoza, Argentina

Contacto del autor: Martín Rodríguez
E-mail: clindiab@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 18/5/2026
Fecha de trabajo aceptado: 30/6/2026

Conflictos de interés: el autor declara que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica cuyo impacto excede ampliamente el control glucémico. Además de sus complicaciones microvasculares, macrovasculares y cardiorrenales, la DM2 se asocia con alteraciones progresivas del músculo esquelético, incluyendo reducción de la masa muscular, deterioro de la calidad muscular, infiltración grasa, menor fuerza y disminución del rendimiento físico. Estos cambios adquieren especial relevancia en adultos mayores, personas con obesidad sarcopénica, fragilidad, sedentarismo o comorbilidades crónicas, en quienes la pérdida de función muscular puede traducirse en mayor riesgo de caídas, discapacidad, dependencia y peor calidad de vida.

En los últimos años, el concepto de sarcopenia ha evolucionado desde una definición centrada casi exclusivamente en la cantidad de masa muscular hacia un enfoque funcional, en el que la fuerza, la velocidad de la marcha y el desempeño físico tienen mayor valor clínico. Este cambio conceptual obliga a interpretar con cautela los efectos de las intervenciones terapéuticas sobre la composición corporal: una reducción de masa magra no equivale necesariamente a sarcopenia si se preserva o mejora la función, mientras que una masa muscular aparentemente conservada puede coexistir con debilidad, infiltración grasa y bajo rendimiento físico.

En este contexto, resulta pertinente revisar si los fármacos utilizados para el tratamiento de la DM2 pueden influir sobre la masa, la calidad y la función del músculo esquelético. Esta pregunta cobra mayor importancia ante el uso creciente de terapias con efectos ponderales significativos, como los inhibidores de SGLT2, los agonistas del receptor de GLP-1 y la tirzepatida, pero también incluye a fármacos clásicos como metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP-4 e insulina.

La presente revisión narrativa crítica analiza la evidencia disponible sobre el impacto muscular de estas clases farmacológicas, diferenciando los cambios de composición corporal de los desenlaces funcionales clínicamente relevantes.

Metodología de búsqueda y selección de la literatura

Se realizó una revisión narrativa crítica, no sistemática, orientada a sintetizar la evidencia clínica sobre el impacto de las principales clases farmacológicas utilizadas en la DM2 sobre la masa, la calidad y la función del músculo esquelético. La búsqueda se efectuó en PubMed/MEDLINE, Google Scholar, y se complementó con artículos identificados por búsqueda manual. Se consideraron publicaciones en inglés y español disponibles hasta junio de 2026.

Los términos utilizados incluyeron combinaciones de: "*type 2 diabetes*", "*glucose-lowering drugs*", "*antidiabetic drugs*", "*metformin*", "*sulfonylureas*", "*thiazolidinediones*", "*DPP-4 inhibitors*", "*SGLT2 inhibitors*", "*GLP-1 receptor agonists*", "*tirzepatide*", "*insulin*", "*sarcopenia*", "*skeletal muscle*", "*muscle mass*", "*lean mass*", "*muscle strength*", "*handgrip strength*", "*gait speed*", "*physical performance*" y "*frailty*". Se priorizaron consensos diagnósticos, revisiones narrativas o sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios con desenlaces de composición corporal o función física. Para la farmacovigilancia, se incorporó el análisis de VigiBase, interpretándolo como señal de desproporcionalidad y no como prueba causal. Se excluyeron estudios centrados exclusivamente en DM1, modelos animales sin correlato clínico directo, fármacos no utilizados en la práctica diabetológica habitual o desenlaces óseos sin información muscular. Dado el carácter narrativo de la revisión, no se realizó metaanálisis ni evaluación formal del riesgo de sesgo, por lo que las conclusiones deben interpretarse como síntesis crítica y no como recomendación de guía clínica[9,21-23].

Definición de sarcopenia y sarcopenia funcional: de las clasificaciones clásicas al enfoque del SDOC y los criterios del EWGSOP2

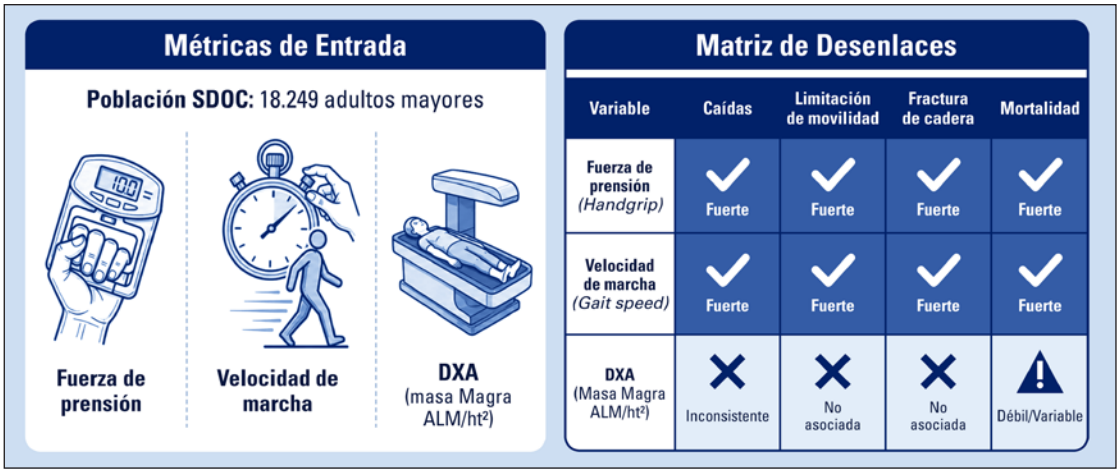
La sarcopenia se define como un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de masa muscular esquelética, con consecuencias adversas sobre la fuerza, la función física

y el riesgo de eventos clínicos como caídas, discapacidad y mortalidad. Las primeras definiciones, como las propuestas por Baumgartner[1] y por el *International Working Group on Sarcopenia (IWGS)*[2], se centraban casi exclusivamente en la reducción de la masa muscular, medida como la masa magra apendicular ajustada por talla (ALM/ht^2), suponiendo que la cantidad de músculo era el determinante principal de la función. Sin embargo, esta visión resultó incompleta, ya que múltiples estudios demostraron que la masa muscular *per se* no se correlaciona de manera consistente con la fuerza ni con los desenlaces clínicos relevantes.

Consensos posteriores, en particular el del *European Working Group on Sarcopenia in Older People* en su versión original[3] y su actualización (EWGSOP2)[4], introdujeron un cambio conceptual relevante al jerarquizar la fuerza muscular como el componente primario del diagnóstico. Según el EWGSOP2, la sarcopenia se diagnostica en tres etapas: se considera "sarcopenia probable" ante la presencia de baja fuerza muscular; el diagnóstico se confirma cuando se agrega baja cantidad o calidad muscular; y se define como "sarcopenia severa" cuando coexiste además bajo rendimiento físico. Los puntos de corte para sarcopenia incluyen una fuerza de prensión manual <27 kg en varones y <16 kg en mujeres, o bien una prueba de cinco levantamientos de la silla >15 segundos; masa muscular baja definida por ALM/ht² <7,0 kg/m² en varones y <5,5 kg/m² en mujeres; y bajo rendimiento físico definido por una velocidad de la marcha <0,8 m/s o una puntuación ≤8 en la *Short Physical Performance Battery* (SPPB), una batería breve de rendimiento físico de los miembros inferiores que evalúa tres dominios: equilibrio, velocidad de la marcha y capacidad para levantarse de una silla. Cada dominio se puntúa de 0 a 4, por lo que el puntaje total varía de 0 a 12. El *Timed up and go* se considera alterado con un tiempo ≥20 segundos (el paciente comienza sentado en una silla; se le pide que se levante, camine 3 metros, gire, regrese a la silla y vuelva a sentarse), al igual que el test de marcha de 400 metros (cuando no completa la prueba o tarda ≥6 minutos). Este enfoque consolidó la idea de que la sarcopenia es un trastorno funcional del músculo, donde la debilidad (dinapenia) y la limitación funcional adquieren mayor relevancia clínica que la masa muscular aislada.

Recientemente, el *Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium* (SDOC)[5-7] propuso una redefinición basada estrictamente en la evidencia de asociación con desenlaces clínicos relevantes. A partir del análisis de cohortes prospectivas, el SDOC demostró que la debilidad muscular, medida por la fuerza de prensión manual, y la lentitud de la marcha son los predictores más robustos de eventos adversos, mientras que la masa magra evaluada por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) no mostró una asociación consistente con caídas, limitación de movilidad, fractura de cadera o mortalidad. En consecuencia, el SDOC definió la sarcopenia como la presencia de debilidad muscular (fuerza de prensión <35,5 kg en hombres y <20 kg en mujeres) y lentitud de la marcha (velocidad <0,8 m/s), independientemente de la masa muscular. Este enfoque representa un cambio paradigmático, desplazando el eje desde la cantidad de músculo hacia su función y simplificando la evaluación clínica mediante herramientas accesibles y de bajo costo (Figura 1).

En síntesis, la evolución de las definiciones de sarcopenia refleja una transición desde un modelo estructural hacia uno funcional (sarcopenia funcional). Mientras las clasificaciones clásicas priorizaban la masa muscular, los consensos modernos -especialmente el EWGSOP2[4] y el SDOC[5-7]- enfatizan la fuerza y el rendimiento físico como determinantes clave del riesgo clínico. Este cambio conceptual resulta particularmente relevante en el contexto de la DM2, donde múltiples factores pueden afectar no solo la cantidad, sino también la calidad y la función del músculo.



Adaptada de referencia[5].

Figura 1: Asociación de fuerza de prensión <35,5 kg en varones y <20 kg en mujeres, velocidad de marcha <0,8 m/s y masa magra apendicular por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), con caídas, limitación de la movilidad, fractura de cadera y mortalidad.

Efecto de los fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 sobre el músculo esquelético

La DM2 constituye por sí misma un estado de riesgo para el deterioro muscular. La resistencia a la insulina, la hiperglucemia crónica, la inflamación de bajo grado, la disfunción mitocondrial, la infiltración grasa intramuscular y la reducción de la actividad física contribuyen a la pérdida progresiva de la calidad, la fuerza y el rendimiento muscular. Por ello, el análisis del efecto de los fármacos para el tratamiento de la DM2 sobre el músculo debe diferenciar entre cambios de composición corporal (peso total, masa grasa y masa libre de grasa) y desenlaces verdaderamente funcionales (como fuerza de prensión, velocidad de marcha, capacidad de levantarse de una silla, caídas o fragilidad). Esto es fundamental porque una reducción de la masa magra durante el descenso ponderal no implica necesariamente sarcopenia funcional si se preserva la fuerza; sin embargo, en pacientes añosos, frágiles, sedentarios o con baja reserva muscular, esa pérdida puede adquirir relevancia clínica[9].

Un aporte reciente proviene del análisis de farmacovigilancia de Ueta et al., que utilizó VigiBase, la base mundial de reportes individuales de seguridad de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mantenida por el *Uppsala Monitoring Centre*. El estudio analizó 41.551.306 reportes de eventos adversos registrados entre 1968 y septiembre de 2025, de los cuales 2.095.847 correspondían a medicación antidiabética, y calculó el *reporting odds ratio* (ROR) para eventos vinculados a cuatro categorías: atrofia muscular, sarcopenia, debilidad muscular y declinación de la función motora. Estos desenlaces no fueron definidos mediante criterios clínicos de sarcopenia como el EWGSOP2 o el SDOC, sino a partir de términos de eventos adversos codificados en el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) dentro de VigiBase. MedDRA es el vocabulario utilizado por agencias regulatorias y bases de farmacovigilancia, como VigiBase, para clasificar eventos adversos, síntomas y diagnósticos reportados. Por ejemplo, un reporte como el "paciente refiere debilidad en las piernas y dificultad para caminar desde que inició metformina" puede codificarse con términos MedDRA como debilidad muscular, trastorno de la marcha o disminución de la movilidad, dentro de una estructura jerárquica. Por lo tanto, deben interpretarse como señales de farmacovigilancia basadas en reportes espontáneos y no como diagnósticos clínicos confirmados por medición de masa muscular, fuerza o rendimiento físico[8].

El ROR es una medida estadística utilizada en farmacovigilancia para detectar señales de seguridad asociadas a medicamentos. Permite comparar la frecuencia de un evento adverso específico reportado para un medicamento de interés frente a la frecuencia de ese mismo evento con otros medicamentos. Utiliza cuatro variables: a) reportes que mencionan el evento adverso con el medicamento de interés; b) reportes que no mencionan el evento adverso con el medicamento de interés; c) reportes que mencionan el evento adverso con otros medicamentos; d) reportes que no mencionan el evento adverso con otros medicamentos. La fórmula es: ROR = (a/b)/(c/d). Los datos individua-

les de VigiBase no se muestran ya que no son de acceso público; los autores aclaran que se usaron solo para el cálculo con permiso del *Uppsala Monitoring Centre*. Un ejemplo numérico hipotético de debilidad muscular con metformina, para la cual el estudio presentó un ROR de 1,6, es el siguiente:

	Debilidad muscular	Otros eventos
Metformina	160	840
Otros medicamentos	1000	8400

Odds de debilidad muscular con metformina: a/b = 160/840 = 0,190.
Odds de debilidad muscular con otros medicamentos:
c/d = 1.000/8.400 = 0,119.
ROR = (a/b)/(c/d) = 0,190/0,119 = 1,6.

Un ROR mayor a 1 sugiere que el evento adverso se reporta con mayor frecuencia para el medicamento de interés en comparación con otros, lo que indicaría señal de seguridad. Sin embargo, como todo estudio de farmacovigilancia, detecta señales de desproporcionalidad y no permite inferir causalidad; además, puede estar influido por la edad, la duración de la DM, las comorbilidades, la fragilidad, los cambios de peso, el sesgo de notificación y la ausencia de datos clínicos detallados. Aun así, resulta útil para generar hipótesis e incorporar vigilancia en la práctica clínica[8].

Metformina

La metformina ha sido históricamente la droga de primera línea en DM2 por su eficacia, bajo costo, seguridad y perfil neutro o modestamente reductor de peso. Desde el punto de vista muscular, su efecto es complejo. Por un lado, al mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la glucotoxicidad podría favorecer indirectamente un ambiente metabólico menos catabólico. Además, la activación de la AMPK ha sido vinculada experimentalmente con efectos beneficiosos sobre el metabolismo energético y la autofagia muscular. Sin embargo, el impacto clínico de la metformina sobre la masa y la función muscular no es uniformemente favorable. Algunos estudios sugieren neutralidad sobre la masa magra, mientras que otros describen menor ganancia de masa o fuerza en entrenamientos de resistencia, lo que ha llevado a discutir si la activación crónica de la AMPK podría interferir parcialmente con vías anabólicas como mTOR. En la práctica, probablemente la metformina no deba considerarse una droga sarcopénica, pero tampoco claramente anabólica. Su eventual impacto negativo podría ser más relevante en pacientes añosos, con baja ingesta proteica, síntomas gastrointestinales, déficit de vitamina B12 o fragilidad previa[9,21-23].

En VigiBase, las biguanidas no mostraron una señal para atrofia muscular ni para sarcopenia; en cambio, sí mostraron una señal para debilidad muscular (ROR 1,6) y para declinación de la función motora (ROR 1,7). Además, los eventos musculares se asociaron con frecuencia a náuseas/vómitos y disminución del apetito, lo que sugiere que parte del riesgo podría estar mediado por menor ingesta, pérdida ponderal no planificada o fragilidad, más que por un efecto miotóxico directo[8].

Metformina, ejercicio aeróbico y señalización mTORC1

Aunque el ejercicio aeróbico puede inducir una activación transitoria del mTORC1 durante la recuperación, su señalización muscular predominante se orienta hacia la adaptación oxidativa mediada por AMPK, CaMK, p38 MAPK y PGC-1α. A diferencia del entrenamiento de fuerza, que activa de manera más directa la vía IGF-1/PI3K/Akt/mTORC1 y favorece la síntesis proteica miofibrilar, el ejercicio aeróbico de alto volumen o realizado en contexto de déficit energético puede activar la AMPK en forma suficiente para modular negativamente mTORC1 (Figura 2). Por ello, en pacientes con baja reserva muscular, pérdida ponderal rápida o tratamiento farmacológico que reduzca el apetito o el peso corporal, el ejercicio aeróbico debería complementarse con entrenamiento de fuerza y adecuada ingesta proteica para preservar trofismo, fuerza y función muscular. El ensayo MASTERS de Walton et al.[12] mostró que, en adultos ≥65 años sometidos a entrenamiento de fuerza, el grupo placebo ganó más masa magra, masa muscular del muslo, área y densidad musculares que el grupo metformina. Además, la metformina aumentó la señalización AMPK y mostró una tendencia a atenuar la señalización mTORC1 inducida por el entrenamiento.

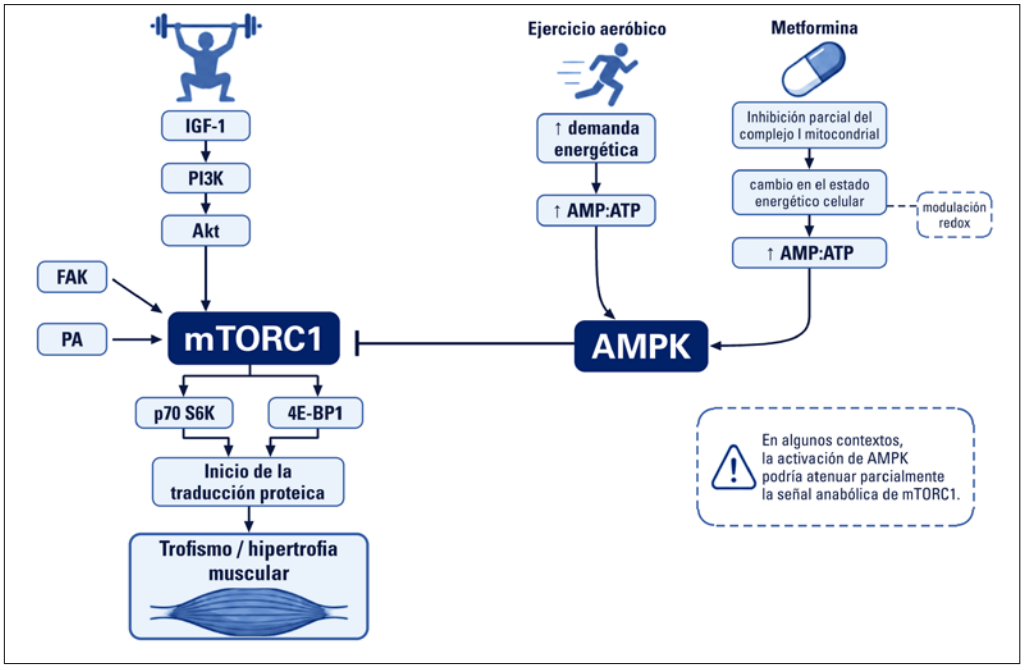


Figura 2: La metformina y el ejercicio aeróbico activan la AMPK, lo que puede inhibir la vía mTORC1 y, en determinados contextos, atenuar las señales anabólicas implicadas en el trofismo muscular.

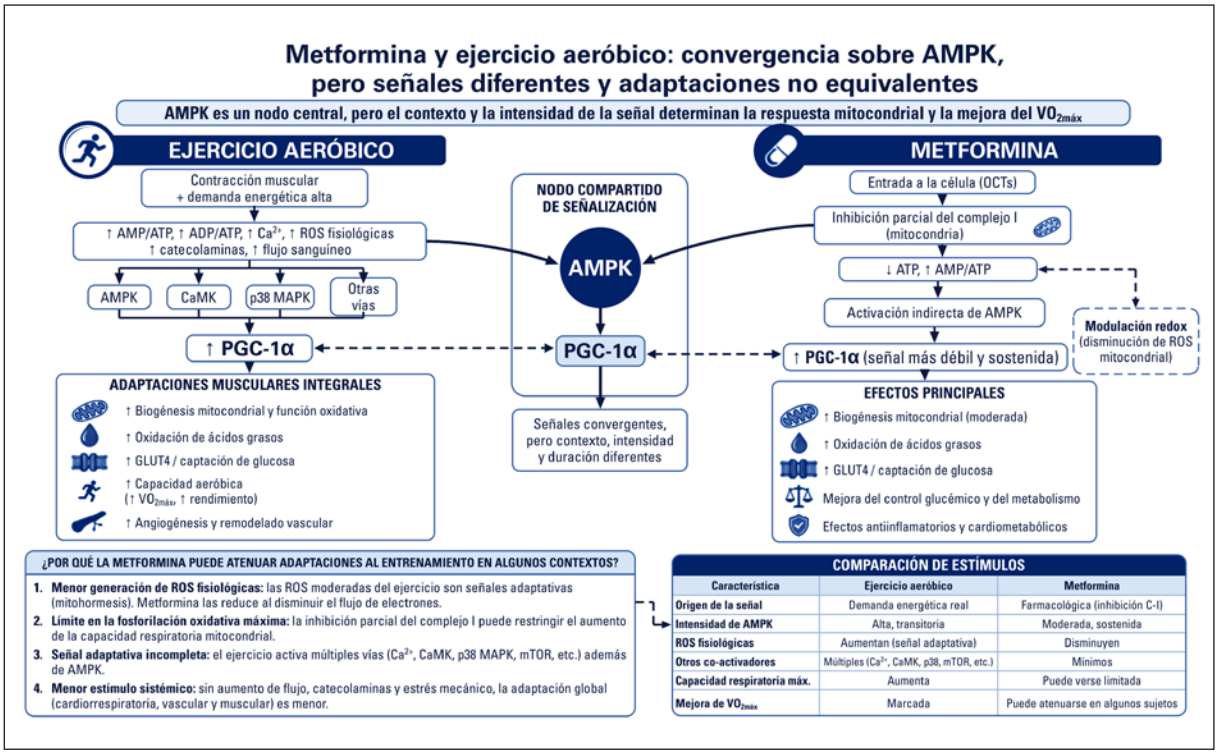
Metformina, ejercicio aeróbico y aptitud cardiorrespiratoria (VO_2máx)

Más allá del probable efecto de la metformina sobre el trofismo muscular, también se ha planteado que podría influir sobre la adaptación muscular al ejercicio aeróbico. La aparente paradoja es que tanto el ejercicio aeróbico como la metformina pueden activar la AMPK, una quinasa central del metabolismo energético muscular. Sin embargo, la activación de la AMPK no equivale por sí sola a la adaptación al entrenamiento. Durante el ejercicio, la AMPK se activa de manera aguda y pulsátil como parte de una respuesta fisiológica integrada que incluye contracción muscular, aumento de calcio intracelular, activación de CaMK y p38 MAPK, producción transitoria de especies reactivas de oxígeno (ROS) fisiológicas, aumento del flujo sanguíneo, estímulo vascular, catecolaminas y elevada demanda cardiorrespiratoria. En ese contexto, la AMPK contribuye a activar PGC-1α y a promover la biogénesis mitocondrial, el aumento de enzimas oxidativas, la angiogénesis, la mayor captación de glucosa y la mejora del VO_2máx.

Metformina, en cambio, activa la AMPK de una manera farmacológica y menos integrada, principalmente por inhibición parcial del complejo I mitocondrial, con descenso relativo de ATP, aumento del cociente AMP/ATP y cambios en el estado redox celular. En pacientes con DM2 se ha demostrado que la metformina aumenta la actividad de la AMPK en el músculo esquelético, asociándose con mayor disposición de glucosa y mayor contenido de glucógeno muscular[12]. Pero esta activación no reproduce toda la complejidad del ejercicio: no genera por sí sola contracción muscular, estrés mecánico, aumento del flujo sanguíneo, adaptación cardiovascular ni la misma señal hormética redox (hormesis: estímulo leve o moderado de estrés que induce una respuesta adaptativa beneficiosa). Además, al inhibir parcialmente el complejo I, la metformina podría limitar en algunos contextos la capacidad respiratoria mitocondrial máxima o atenuar las ROS fisiológicas que actúan como señales adaptativas durante el entrenamiento.

Por ello, no habría una "competencia" directa entre la metformina y el ejercicio por AMPK, sino una diferencia de contexto, intensidad, duración y consecuencias biológicas de la señal. En algunos estudios, esta interacción se ha asociado con una atenuación de las adaptaciones inducidas por el entrenamiento aeróbico, incluyendo menor aumento del VO_2máx o *fitness* cardiorrespiratorio, menor incremento de la sensibilidad a la insulina y menor respuesta mitocondrial[14]. Sin embargo, otros estudios no demostraron una inhibición significativa de la activación muscular de la AMPK ni de la respiración mitocondrial inducida por el ejercicio, por lo que la evidencia debe considerarse heterogénea[15].

En términos clínicos, la metformina no debería interpretarse como una droga "anti-ejercicio"; probablemente sus beneficios metabólicos sean ampliamente favorables en personas con DM2, obesidad o insulinorresistencia. No obstante, en adultos mayores, deportistas o pacientes en quienes el objetivo principal sea maximizar la mejora del VO_2máx y la adaptación muscular al entrenamiento, es razonable considerar que podría atenuar la magnitud de la respuesta aeróbica (Figura 3).



El ejercicio aeróbico activa la AMPK de manera aguda y pulsátil junto con otras señales contráctiles, como CaMK, p38 MAPK y especies reactivas de oxígeno fisiológicas, favoreciendo la activación de PGC-1α, la biogénesis mitocondrial y la mejora del VO_2máx. La metformina activa la AMPK de forma indirecta, principalmente por inhibición parcial del complejo I mitocondrial y modificación del estado energético celular. Aunque ambos estímulos comparten nodos de señalización, la activación farmacológica sostenida inducida por la metformina podría atenuar, en algunos contextos, la respuesta adaptativa al entrenamiento aeróbico.

Figura 3: Convergencia parcial entre la metformina y el ejercicio aeróbico sobre la AMPK muscular.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas no tienen un efecto directo de protección muscular. Su principal riesgo indirecto en relación con el músculo y la función física proviene de la hipoglucemia, especialmente en adultos mayores, en quienes puede favorecer caídas, miedo al movimiento, reducción de la actividad física y deterioro funcional. Al inducir aumento de peso, pueden preservar o incluso aumentar la masa libre de grasa, aunque habitualmente a expensas de un incremento de la adiposidad y sin mejorar la calidad muscular. La evidencia específica sobre las sulfonilureas y la sarcopenia es limitada; algunas revisiones describen señales indirectas o asociaciones desfavorables en comparación con fármacos más neutros, pero sin demostrar un efecto miotóxico directo y consistente[21-23].

En VigiBase, las sulfonilureas mostraron una señal débil, pero significativa, para atrofia muscular (ROR 1,2) y una señal para debilidad muscular (ROR 1,5), sin señal clara de sarcopenia ni de declinación motora. El análisis demostró que, entre los reportes vinculados a las sulfonilureas, la atrofia muscular se comunicó con frecuencia junto con náuseas/vómitos y caídas, y que las condiciones hipoglucémicas se asociaron con caídas y vómitos. Esto refuerza la hipótesis de que el riesgo funcional podría estar más relacionado con la hipoglucemia, las caídas y la fragilidad que con un efecto muscular directo[8].

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas, especialmente la pioglitazona, mejoran la sensibilidad a la insulina en el músculo, el hígado y el tejido adiposo, reducen la lipotoxicidad y pueden mejorar la distribución ectópica de la grasa, lo que teóricamente favorecería la calidad

metabólica del músculo. Sin embargo, el aumento de peso asociado con su uso, el edema, el riesgo de insuficiencia cardíaca y las fracturas limitan su utilización en pacientes añosos o frágiles. Desde el punto de vista de la sarcopenia, no parecen asociarse consistentemente a la pérdida de masa muscular; incluso algunos datos sugieren posibles mejoras metabólicas musculares, aunque los estudios clínicos son escasos, heterogéneos y en ocasiones realizados fuera de poblaciones con DM2[21-23].

En VigiBase, las tiazolidinedionas no mostraron señales de atrofia muscular, sarcopenia, debilidad muscular ni declinación de la función motora. Este dato es tranquilizador desde el punto de vista de la farmacovigilancia muscular, aunque no modifica la necesidad de ponderar sus efectos adversos clásicos (edema, ganancia de peso, insuficiencia cardíaca y fracturas) en pacientes con fragilidad o riesgo funcional[8]

Inhibidores de DPP-4

Los inhibidores de DPP-4 tienen un perfil predominantemente neutro. No inducen pérdida ponderal relevante ni hipoglucemia significativa cuando no se combinan con sulfonilureas o insulina y, por lo tanto, no suelen generar preocupación directa sobre la masa muscular. Su eventual utilidad en pacientes añosos, delgados o frágiles reside precisamente en esa neutralidad: reducen modestamente la HbA1c sin promover descenso de peso ni anorexia. Algunos estudios observacionales y clínicos, en particular con sitagliptina y otras gliptinas, sugieren preservación o menor declinación de la masa muscular, aunque la evidencia funcional objetiva sigue siendo limitada[21-24].

En VigiBase, los inhibidores de DPP-4 no mostraron señales de atrofia muscular, sarcopenia, debilidad muscular ni deterioro motor. Este perfil refuerza su seguridad funcional relativa, aunque su potencia glucémica y sus beneficios cardiorrenales son claramente menores que los de los inhibidores de SGLT2 o las terapias incretínicas más potentes[8].

Inhibidores de SGLT2

Los inhibidores de SGLT2 producen descenso de peso moderado, generalmente de 2 a 3 kg, predominantemente a expensas de la masa grasa. Sin embargo, varios estudios han señalado una pequeña reducción de la masa libre de grasa o la masa muscular, cuya interpretación es compleja. Parte de esa caída inicial puede deberse a la contracción del volumen extracelular y a la pérdida de agua corporal más que a una verdadera pérdida proteica muscular. No obstante, en adultos mayores, pacientes con ingesta insuficiente, bajo índice de masa corporal (IMC), sarcopenia previa o enfermedad crónica avanzada, el balance energético negativo inducido por glucosuria podría contribuir a la pérdida del tejido magro si no se acompaña de ingesta proteica adecuada y ejercicio de fuerza.

Un metaanálisis de 2026 en adultos mayores con DM2, que incluyó ocho ensayos clínicos aleatorizados, demostró que los inhibidores de SGLT2 redujeron significativamente el peso corporal (SMD −0,67; p<0,001) y la masa grasa (SMD −0,54; p=0,021), con una reducción también significativa, pero pequeña, de masa muscular (SMD −0,35; p<0,001). SMD significa *standardized mean difference* o diferencia de medias estandarizada; se usa en metaanálisis cuando los estudios miden un mismo desenlace con métodos distintos. Como orientación general, una SMD de 0,2 a 0,5 representa un efecto pequeño, de 0,5 a 0,8 un efecto moderado y ≥0,8 un efecto grande; el signo negativo indica reducción respecto del comparador. La magnitud de la pérdida muscular fue menor que la pérdida de grasa, por lo que los autores interpretan que el efecto global sobre la composición corporal es predominantemente favorable, aunque recomiendan monitoreo cuidadoso en adultos mayores o con riesgo de sarcopenia, más que evitar la clase[11].

En VigiBase, los inhibidores de SGLT2 mostraron señal de atrofia muscular (ROR 1,5) y una señal más marcada de sarcopenia (ROR 6,2), sin señal de debilidad muscular ni de deterioro motor en el análisis global. Eventos concurrentes fueron disminución del apetito, náuseas/vómitos y deshidratación. En consecuencia, los SGLT2i no deberían evitarse cuando existe indicación cardiorrenal, pero sí conviene acompañarlos con hidratación adecuada, aporte proteico suficiente y entrenamiento de fuerza, especialmente en adultos mayores o con baja reserva muscular[8,11].

Agonistas del receptor GLP-1

Los agonistas del receptor del GLP-1 (arGLP-1) representan un punto central de la discusión actual porque combinan beneficios glucémicos, cardiovasculares y ponderales con una reducción significativa del peso corporal. La pérdida de peso inducida por los arGLP-1 se produce principalmente a expensas de la masa grasa, incluida la grasa visceral y ectópica, lo cual tiene beneficios metabólicos

evidentes. Sin embargo, como ocurre con casi cualquier descenso ponderal relevante, una parte del peso perdido corresponde a masa libre de grasa.

Una revisión sistemática y metaanálisis de 22 ensayos clínicos mostró que los arGLP-1 y los coagonistas GLP-1/GIP reducen el peso total, la masa grasa y la masa magra; aproximadamente una cuarta parte del peso perdido correspondió a la masa magra. En ese análisis, las intervenciones más potentes para reducir el peso y la grasa fueron también las que más redujeron la masa magra absoluta[10].

Algunos estudios con arGLP-1 incorporaron desenlaces funcionales, aunque de manera heterogénea. En pacientes con DM2, el ensayo LIPER2 evaluó liraglutida 1,8 mg/día durante 6 meses e incluyó VO_2máx por cicloergometría y test de caminata de 6 minutos, sin demostrar mejoría ni deterioro significativos[16]. Otro estudio en adultos con obesidad y DM2 tratados con liraglutida evaluó la fuerza de prensión manual y sugirió preservación de la función muscular[17].

Los estudios STEP con semaglutida 2,4 mg analizaron principalmente la función física reportada por el paciente mediante el *Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials* (IWQOL-Lite-CT) y *el Short Form 36 Health Survey, Version 2* (SF-36v2), mostrando mejorías significativas frente a placebo, aunque sin ser pruebas objetivas de sarcopenia como fuerza de prensión, velocidad de marcha, SPPB o test de levantarse de la silla. En el análisis de Rubino et al., a la semana 68, una mayor proporción de participantes tratados con semaglutida 2,4 mg alcanzó cambios clínicamente significativos en el dominio de función física del IWQOL-Lite-CT en STEP 1 (51,8% versus 28,3%; p<0,0001) y STEP 2 (39,6% versus 29,5%; p=0,0083). De manera similar, alcanzaron un cambio clínicamente significativo en la función física del SF-36v2 más participantes con semaglutida que con placebo en STEP 1 (39,8% versus 24,1%; p<0,0001), STEP 2 (41,0% vs. 27,3%; p=0,0005) y STEP 4 (18,0% versus 6,6%; p<0,0001). Estos hallazgos sugieren una mejoría percibida de la función física y de la calidad de vida relacionada con el peso y la salud, pero deben interpretarse como desenlaces reportados por el paciente y no como mediciones directas de la masa, la fuerza o el rendimiento muscular[18].

En VigiBase, los análogos de GLP-1 mostraron una señal débil de atrofia muscular (ROR 1,2), sin señal de sarcopenia, debilidad muscular ni deterioro motor. Los autores destacaron que los reportes de eventos musculares con terapias asociadas a pérdida de peso se acompañaron con frecuencia de náuseas/vómitos y disminución del apetito, lo que sugiere un mecanismo indirecto posible por menor ingesta, pérdida ponderal rápida o insuficiente preservación muscular. Por lo tanto, no corresponde interpretar que los arGLP-1 "producen sarcopenia" en sentido clínico; el riesgo aparece sobre todo cuando el descenso ponderal es rápido, la ingesta proteica cae por anorexia o síntomas gastrointestinales, no se realiza fuerza o el paciente ya parte de fragilidad, edad avanzada o baja masa muscular[8,10].

Tirzepatida y agonismo dual GIP/GLP-1

La tirzepatida, como agonista dual GIP/GLP-1, logra descensos ponderales mayores que los arGLP-1 clásicos y la semaglutida en varios programas clínicos. Su efecto sobre la composición corporal parece cualitativamente similar al observado con otras terapias incretínicas potentes: reducción importante de la masa grasa, especialmente visceral, acompañada de una reducción absoluta de masa magra proporcional al descenso total de peso. El problema no es que la tirzepatida tenga un efecto miotóxico demostrado, sino que, al inducir pérdidas ponderales muy marcadas, aumenta la probabilidad de reducir también masa libre de grasa. Por ello, el análisis de su impacto muscular no debería limitarse al cambio absoluto de masa magra, sino incorporar indicadores de calidad muscular, función física y contexto clínico del paciente[10].

Sin embargo, los datos disponibles sugieren que la reducción de la masa magra debe interpretarse junto con indicadores de función y calidad muscular. En SURMOUNT-1, un análisis de resultados reportados por los pacientes mostró que todos los grupos tratados con tirzepatida mejoraron significativamente los puntajes de calidad de vida relacionada con la salud frente a placebo, con una tendencia consistente a mayores beneficios a medida que aumentaba la reducción ponderal. Los participantes que alcanzaron una pérdida de peso ≥20% presentaron los mayores cambios desde el basal hasta la semana 72, incluyendo mejoría del componente físico del SF-36v2 de 4,60 puntos y del puntaje total IWQOL-Lite-CT de 24,7 puntos[19]. Estos desenlaces no equivalen a pruebas objetivas de sarcopenia, pero sugieren que la pérdida ponderal inducida por la tirzepatida se acompaña, en promedio, de una mejoría percibida de la función física y la calidad de vida.

Además, el análisis *post hoc* SURPASS-3 MRI en personas con DM2 evaluó la composición muscular

mediante resonancia magnética. La tirzepatida se asoció con reducción de la infiltración grasa muscular y del volumen muscular del muslo; sin embargo, la disminución del volumen fue leve y esperable en el contexto de pérdida de peso, mientras que la reducción de la grasa intramuscular sugirió una mejoría de la calidad muscular[20]. Por lo tanto, en pacientes con DM2 y obesidad, la tirzepatida no debería interpretarse como una intervención necesariamente sarcopénica; la pérdida absoluta de la masa magra debe ponderarse frente a la reducción de la grasa visceral e intramuscular, la mejoría metabólica y la posible mejoría funcional percibida. Aun así, en adultos mayores, personas con fragilidad, sarcopenia previa o baja ingesta proteica, su indicación debería acompañarse de entrenamiento de fuerza, aporte proteico suficiente y evaluación funcional seriada.

El estudio de VigiBase no analizó la tirzepatida como categoría independiente, sino dentro del grupo de análogos/incretínicos. Por lo tanto, sus señales no permiten extraer conclusiones específicas sobre la tirzepatida. Desde el punto de vista clínico, en pacientes con DM2, obesidad sarcopénica o fragilidad, la indicación de terapias incretínicas potentes debería acompañarse de monitorización funcional (fuerza de prensión, velocidad de marcha o test de levantarse de la silla) y de una intervención sistemática de preservación muscular[8,10].

Insulina

La insulina tiene un perfil potencialmente anabólico sobre el metabolismo proteico. En sujetos con déficit relativo de insulina, pérdida ponderal involuntaria o mal control metabólico, la insulinización puede mejorar el peso, la masa libre de grasa y el estado general. Sin embargo, el aumento de peso inducido por la insulina no necesariamente equivale a mejoría de la calidad muscular y puede acompañarse de mayor adiposidad. Además, la hipoglucemia puede favorecer las caídas, el miedo al ejercicio y la disminución de la actividad física, particularmente en adultos mayores[9].

En VigiBase, las insulinas y los análogos no mostraron señal de atrofia muscular ni de sarcopenia, pero sí de debilidad muscular (ROR 1,3) y de declinación de la función motora (ROR 1,5). Este hallazgo probablemente refleje, al menos en parte, que quienes reciben insulina suelen tener DM más prolongada, mayor carga de comorbilidad, complicaciones microvasculares, neuropatía, fragilidad o enfermedad intercurrente. En consecuencia, la señal de farmacovigilancia debe interpretarse como una alerta clínica para evaluar la fuerza, las caídas, la neuropatía y la hipoglucemia, no como evidencia de daño muscular directo por la insulina[8].

A continuación, se presenta un resumen del impacto de las principales clases antidiabéticas presentadas (Tabla).

Clase farmacológica	Efecto ponderal/ composición	Señal sobre el músculo	Riesgo funcional indirecto	Conducta práctica
Metformina	Neutra o leve descenso ponderal	Globalmente neutra; posible atenuación de hipertrofia/ adaptación aeróbica en contextos seleccionados	Síntomas gastrointestinales, menor ingesta o déficit de vitamina B12 en susceptibles	No evitar de rutina; vigilar fragilidad, ingesta y vitamina B12
Sulfonilureas	Aumento de peso, habitualmente con mayor adiposidad	Sin efecto anabólico claro; evidencia limitada	Hipoglucemia, caídas, miedo al ejercicio	Evitar o minimizar en adultos mayores/frágiles cuando haya alternativas
Tiazolidinedionas	Aumento de peso y edema	Posible mejora de sensibilidad insulínica/ calidad metabólica muscular; datos clínicos escasos	Edema, insuficiencia cardíaca y fracturas	Seleccionar cuidadosamente; no usar en caso de insuficiencia cardíaca o alto riesgo de fractura
Inhibidores de DPP-4	Neutro	Perfil funcionalmente neutro; posible preservación de masa en algunos estudios	Bajo, salvo asociación con sulfonilureas /insulina	Opción razonable en pacientes añosos, delgados o frágiles cuando se busca neutralidad ponderal
Inhibidores de SGLT2	Descenso de peso y grasa; pequeña reducción de masa muscular/masa libre de grasa	Señales de farmacovigilancia y metaanálisis sugieren vigilancia en adultos mayores	Deshidratación, menor ingesta, pérdida ponderal en baja reserva muscular	Mantener si indicación cardiorrenal; asociar hidratación, proteína y fuerza
arGLP-1/tirzepatida	Descenso ponderal relevante, predominantemente de grasa	Reducción absoluta de masa magra proporcional al descenso de peso; posible mejora de calidad muscular	Anorexia, náuseas/vómitos, pérdida rápida, falta de fuerza	Prescribir con plan de preservación muscular y monitoreo funcional
Insulina	Aumento de peso y masa libre de grasa en déficit insulínico	Potencial anabólico, sin garantía de mejora de calidad muscular	Hipoglucemia, caídas, miedo al ejercicio	Optimizar dosis y prevenir hipoglucemia; evaluar neuropatía/fragilidad

Tabla: Síntesis práctica del impacto de las principales clases antidiabéticas sobre masa, calidad y función muscular.

Limitaciones de la evidencia disponible

La interpretación del impacto muscular de los fármacos antidiabéticos presenta limitaciones importantes. Muchos estudios fueron diseñados para evaluar el control glucémico, el peso o la seguridad cardiovascular, y no tuvieron como desenlaces primarios la fuerza, la velocidad de marcha, el SPPB, el test de levantarse de la silla o las caídas. Además, existe heterogeneidad en la edad, la duración de la DM, el estado nutricional, la actividad física, el IMC, las comorbilidades, los métodos de medición de composición corporal y la definición de sarcopenia. En consecuencia, una reducción de la masa magra medida por DXA, análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) no siempre equivale a un deterioro funcional, y la comparación entre clases farmacológicas puede estar influida por la indicación terapéutica, la fragilidad basal y la gravedad de la enfermedad[21-23].

Se requieren estudios prospectivos con tamaño muestral suficiente, duración adecuada, población representativa de adultos mayores y personas con fragilidad, medición simultánea de masa, calidad y función muscular, registro de ingesta proteica y actividad física y análisis específico de terapias combinadas. Particularmente relevante será evaluar si la incorporación sistemática del entrenamiento de fuerza y el soporte nutricional modifica el balance entre el descenso de grasa, la preservación de la masa magra y la mejoría funcional durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2, arGLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1[21-23].

CONCLUSIONES

La evidencia sugiere que el impacto muscular de los fármacos utilizados para el tratamiento de la DM2 no puede clasificarse simplemente como "bueno" o "malo". La metformina es globalmente neutra, aunque con interrogantes en adultos mayores y en la respuesta adaptativa al entrenamiento; las sulfonilureas y la insulina pueden aumentar el peso, pero no necesariamente mejoran la calidad muscular y agregan riesgo de hipoglucemia; las tiazolidinedionas pueden mejorar la sensibilidad insulínica muscular, pero su perfil de edema, peso y fracturas limita su utilidad; los inhibidores de DPP-4 son probablemente neutros y seguros desde el punto de vista funcional; los inhibidores de SGLT2 producen beneficios cardiorrenales mayores con pequeñas reducciones de masa muscular que deben interpretarse con cautela, y arGLP-1/tirzepatida logran beneficios metabólicos y cardiovasculares sustanciales, pero exigen una estrategia activa de preservación muscular cuando el descenso ponderal es marcado[8,10,11.18-23].

El mensaje clínico final debería desplazarse desde "evitar fármacos que reducen la masa magra" hacia "acompañar las terapias modernas de descenso ponderal con evaluación funcional, nutrición proteica adecuada y ejercicio de fuerza". En pacientes con DM2 añosos, frágiles, sedentarios, con bajo IMC, pérdida ponderal rápida, síntomas gastrointestinales persistentes o sospecha de sarcopenia funcional, la prescripción farmacológica debería incluir seguimiento de la fuerza de prensión, velocidad de marcha o test de levantarse de la silla, junto con una indicación explícita de entrenamiento de resistencia. Este enfoque resulta coherente con la transición conceptual desde la sarcopenia como pérdida de masa hacia la sarcopenia funcional como deterioro de la fuerza, el rendimiento y los desenlaces clínicos[4,5-8].

BIBLIOGRAFÍA

1. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol. 1998;147(8):755-763.
2. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. J Am Med Dir Assoc. 2011;12(4):249-256.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2010;39(4):412-423.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis (EWGSOP2). Age Ageing. 2019;48(1):16-31.
5. Cawthon PM, Manini TM, Patel SM, Newman AB, Travison TG, Kiel DP, et al. Putative cut-points in sarcopenia components and incident adverse health outcomes: an SDOC analysis. J Am Geriatr Soc. 2020;68(7):1429-1437.
6. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, et al. Sarcopenia definition: the position statements of the Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium. J Am Geriatr Soc. 2020;68(7):1410-1418.
7. Manini TM, Patel SM, Newman AB, Travison TG, Kiel DP, Santanasto AJ, et al. Identification of sarcopenia components that discriminate slow walking speed: a pooled data analysis from the SDOC. J Am Geriatr Soc. 2020;68(7):1419-1428.
8. Ueta S, Niimura T, Goda M, Ishida T, Iwata N, Takeda T, et al. Muscle atrophy-related adverse events of antidiabetic drug classes: a pharmacovigilance analysis using VigiBase data. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2026;17:e70251. doi:10.1002/jcsm.70251.
9. Bujdei-Tebeica I, Mihai DA Pantea-Stoian AM, Stefan SD, Stoicescu C, Serafinceanu C. Effects of blood-glucose lowering therapies on body composition and muscle outcomes in type 2 diabetes: a narrative review. Medicina (Kaunas). 2025;61(8):1399. doi:10.3390/medicina61081399.
10. Karakasis P, Patoulias D, Fragakis N, Mantzoros CS. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: systematic review and network meta-analysis. Metabolism. 2025; 156:156113. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156113.

11. Joongpan W, Boonmuen N, Sinchai P, Lapmanee S, Klamsakul N, Phattanaprateep N, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on muscle health in older adults: a systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res Perspect. 2026 ;14(2): e70232. doi:10.1002/prp2.70232.
12. Walton RG, Dungan CM, Long DE, Tuggle SC, Kosmac K, Peck BD, et al. Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: the MASTERS trial. Aging Cell. 2019;18(6):e13039. doi:10.1111/acel.13039.
13. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51(7):2074-2081. doi:10.2337/diabetes.51.7.2074.
14. Konopka AR, Laurin JL, Schoenberg HM, Reid JJ, Castor WM, Wolff CA, et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults. Aging Cell. 2019;18(1): e12880. doi:10.1111/acel.12880.
15. Pilmark NS, Oberholzer L, Halling JF, Kristensen JM, Bønding CP, Elkjær I, et al. Skeletal muscle adaptations to exercise are not influenced by metformin treatment in humans: secondary analyses of two randomised, clinical trials. Appl Physiol Nutr Metab. 2022;47(3):309-320. doi:10.1139/apnm-2021-0194.
16. Wägner AM, Miranda-Calderín G, Ugarte-Lopetegui MA, González-Clemente JM, Tinahones FJ, Morillas C, et al. Effect of liraglutide on physical performance in type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, controlled trial (LIPER2). Diabetes Metab. 2019;45(3):268-275. doi: 10.1016/j.diabet.2018.08.010.
17. Yu DN, Wang LJ, Cheng B, Li M, Pan Q, Guo LX. The effects of liraglutide on body composition and muscle strength in adult obese patients with type 2 diabetes mellitus. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2021;60(11):982-986. doi:10.3760/cma.j.cn112138-20210205-00105.
18. Rubino D, Bjorner JB, Rathor N, Sharma AM, von Huth Smith L, Wharton S, et al. Effect of semaglutide 2.4 mg on physical functioning and weight- and health-related quality of life in adults with overweight or obesity: patient-reported outcomes from the STEP 1–4 trials. Diabetes Obes Metab. 2024;26(7):2945-2955. doi:10.1111/dom.15620.
19. Gudzune KA, Stefanski A, Cao D, Mojdami D, Wang F, Ahmad N, Poon JL. Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with obesity: results from the SURMOUNT-1 study. Diabetes Obes Metab. 2025;27(2):539-550. doi:10.1111/dom.16046.
20. Sattar N, Neeland IJ, Dahlqvist-Leinhard O, Fernández-Landó L, Bray R, Linge J, Rodriguez A. Tirzepatide and muscle composition changes in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a post-hoc analysis of a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(6):482–493. doi:10.1016/S2213-8587(25)00027-0.
21. Kalaitzoglou E, Fowlkes JL, Popescu I, Thrailkill KM. Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(2):e3100. doi:10.1002/dmrr.3100.
22. Massimino E, Izzo A, Riccardi G, Della-Pepa G. The impact of glucose-lowering drugs on sarcopenia in type 2 diabetes: current evidence and underlying mechanisms. Cells. 2021;10(8):1958. doi:10.3390/cells10081958.
23. Ma XY, Chen FQ, Zhao RR, Zhang YH, Jiang WL, Zhao XJ, et al. Effects of anti-diabetic drugs on sarcopenia: best treatment options for elderly patients with type 2 diabetes mellitus and sarcopenia. World J Clin Cases. 2021;9(33):10064-10074. doi:10.12998/wjcc. v9.i33.10064.
24. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M, Minami I, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuate the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(2): e2957. doi:10.1002/dmrr.2957.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 60 Nº 3 Septiembre-diciembre de 2026: 222-231 ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

REVISIÓN

Bioinformática de sistemas aplicada a la elucidación de la progresión de la prediabetes a la diabetes mellitus tipo 2

Systems bioinformatics applied to elucidating the progression from prediabetes to type 2 diabetes

Luís Jesuíno de Oliveira Andrade[1], Gabriela Correia Matos de Oliveira[2], Alcina Maria Vinhaes Bittencourt[3], Osmário Jorge de Mattos Salles[4], Larissa Morgana Carvalho Santos[1], Luanna Lopes da Silva Ramos[5], Luís Matos de Oliveira[1]

RESUMEN

Introducción: la transición de la prediabetes a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) implica mecanismos moleculares complejos que aún no están completamente dilucidados. Los enfoques de bioinformática de sistemas ofrecen oportunidades sin precedentes para elucidar las vías patogénicas heterogéneas subyacentes a la progresión de la enfermedad mediante el análisis integrado de datos multiómicos.

Objetivos: revisión narrativa que sintetiza la evidencia disponible sobre las investigaciones de biología de sistemas en la progresión del estado prediabético, con énfasis en las estrategias de integración basadas en redes moleculares y sus implicancias para la medicina de precisión.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Embase, abarcando el período comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2024. Se incluyeron estudios que emplearon enfoques de biología de sistemas, integración multiómica y análisis basados en redes moleculares para investigar la progresión de la prediabetes a la DM2. La evidencia se sintetizó temáticamente según las tecnologías ómicas utilizadas, las metodologías de redes, las vías biológicas implicadas y los biomarcadores predictivos identificados.

Resultados: los estudios de asociación genómica de amplio alcance han identificado más de 700 loci asociados con la DM2, revelando agrupaciones mecanicistas diferenciadas vinculadas a la disfunción de células β, la resistencia a la insulina y la desregulación metabólica. La transcriptómica unicelular demuestra la desdiferenciación de las células β y la desregulación inmunitaria durante la progresión de la enfermedad. El perfilamiento proteómico y metabolómico permitió identificar nuevos biomarcadores circulantes, incluidos aminoácidos de cadena ramificada, proteínas inflamatorias y firmas lipídicas características. El análisis de redes de coexpresión génica ponderada y las redes de interacción proteína-proteína revelaron genes centrales (hub genes) y vías desreguladas susceptibles de intervención terapéutica. La integración multiómica permitió delimitar endotipos moleculares dentro del estado de prediabetes clínicamente definido, cada uno caracterizado por mecanismos patogénicos dominantes específicos.

Conclusiones: la integración multiómica basada en redes moleculares dilucida la heterogeneidad del estado prediabético y sustenta los marcos de medicina de precisión, posibilitando intervenciones personalizadas fundamentadas en perfiles moleculares individuales, en vez de basarse exclusivamente en umbrales glucémicos.

ABSTRACT

Introduction: *the transition from prediabetes to type 2 diabetes mellitus (T2DM) involves complex molecular mechanisms that remain incompletely elucidated. Systems bioinformatics approaches offer unprecedented opportunities to elucidate the heterogeneous pathogenic pathways underlying disease progression through the integrated analysis of multi-omics data.*

Objectives: *this narrative review synthesizes the available evidence on systems biology investigations of prediabetes progression, with emphasis on network-based integration strategies and their implications for precision medicine.*

Materials and methods: *a comprehensive literature search was conducted across the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Embase databases, covering the period from January 2015 to December 2024. Studies employing systems biology approaches, multi-omics integration, and network-based analyses to investigate the progression from prediabetes to T2DM were included. Evidence was synthesized thematically according to the omics technologies employed, network methodologies, implicated biological pathways, and identified predictive biomarkers.*

Results: *genome-wide association studies have identified more than 700 loci associated with T2DM, revealing distinct mechanistic clusters linked to β-cell dysfunction, insulin resistance, and metabolic dysregulation. Single-cell transcriptomics demonstrates β-cell dedifferentiation and immune dysregulation during disease progression. Proteomic and metabolomic profiling has enabled the identification of novel circulating biomarkers, including branched-chain amino acids, inflammatory proteins, and characteristic lipid signatures. Weighted gene co-expression network analysis and protein-protein interaction networks have revealed hub genes and dysregulated pathways amenable to therapeutic intervention. Multi-omics integration has enabled the delineation of molecular endotypes within the clinically defined prediabetic state, each characterized by specific dominant pathogenic mechanisms.*

Conclusions: *network-based multi-omics integration elucidates the heterogeneity of the prediabetic state and supports precision medicine frameworks, enabling personalized interventions grounded in individual molecular profiles rather than relying exclusively on glycemic thresholds.*

Palabras clave: bioinformática de sistemas; progresión del estado prediabético; integración multiómica; análisis de redes.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (222-231)

Key words: *systems bioinformatics; prediabetes progression; multi-omics integration; network analysis.*

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (222-231)

[1] Departamento de Salud, Universidad Estatal de Santa Cruz, Ilhéus, Bahía, Brasil
[2] Hospital Electro Bonini y Maternidad Cidinha Bonini, UNAERP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil
[3] Escuela de Medicina, Universidad Federal de Bahía, Salvador, Bahía, Brasil
[4] Escuela Bahiana de Medicina y Salud Pública, Salvador, Bahía, Brasil
[5] Universidad de Salvador, Salvador, Bahía, Brasil

Contacto del autor: Luís Jesuíno de Oliveira Andrade
E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br
Fecha de trabajo recibido: 5/5/2026
Fecha de trabajo aceptado: 1/7/2026

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

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos moleculares que gobiernan la transición de la prediabetes a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aún no están completamente dilucidados, a pesar de su importancia crítica para el diseño de estrategias preventivas efectivas. Si bien la investigación convencional ha identificado componentes fisiopatológicos clave, incluyendo la resistencia a la insulina, el fallo progresivo de las células β y la inflamación sistémica de bajo grado, estas observaciones resultan insuficientes para dar cuenta de las complejas interacciones moleculares que orquestan la progresión de la enfermedad[1]. La heterogeneidad observada en las poblaciones prediabéticas representa un desafío adicional, dado que los individuos exhiben tasas de deterioro metabólico marcadamente diferentes que no pueden preverse de manera confiable con las herramientas clínicas actualmente disponibles[2]. Según la 11.ª edición del Atlas de la International Diabetes Federation (IDF, 2025), en 2024 aproximadamente 635 millones de adultos de 20 a 79 años (12,0%) presentaban tolerancia alterada a la glucosa (TAG) a nivel mundial, cifra que, de mantenerse las tendencias actuales, ascendería a 846 millones (12,9%) hacia 2050[3]. Este estadio de disglucemia intermedia precede a la DM, que en el mismo año afectaba a 589 millones de adultos (11,11% de la población mundial en ese grupo etario), con una proyección de 853 millones para 2050 en ausencia de estrategias preventivas efectivas[3]. Ante este escenario, la caracterización de las bases moleculares de la transición de la TAG a la DM se ha vuelto un imperativo de salud pública.

La aplicación de enfoques de biología de sistemas ha introducido nuevos paradigmas en la investigación de la patogénesis de la DM. Las tecnologías ómicas de alto rendimiento permiten hoy en día el perfilamiento simultáneo de firmas genómicas, transcriptómicas, proteómicas, metabolómicas y metagenómicas, generando conjuntos de datos integrales susceptibles de análisis computacional basado en redes moleculares[4]. Métodos analíticos, como el análisis de redes de coexpresión génica ponderada (*weighted gene co-expression network analysis*, WGCNA) y el análisis de enriquecimiento de conjuntos génicos, facilitan la identificación de vías biológicas desreguladas y firmas moleculares que permiten distinguir subtipos de enfermedad más allá de las clasificaciones glucémicas clásicas[5]. Estos enfoques han demostrado potencial para la estratificación de pacientes según endotipos moleculares y para la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

A pesar de los avances metodológicos registrados, persisten brechas críticas en el conocimiento disponible. Los modelos predictivos actuales incorporan principalmente parámetros clínicos o datos ómicos de una única capa, descuidando el intrincado diálogo cruzado entre los sistemas reguladores moleculares que caracteriza la progresión de las enfermedades metabólicas[6]. Si bien las alteraciones en la cascada de señalización de la insulina, la capacidad oxidativa mitocondrial y las redes inflamatorias se han documentado de forma independiente, aún no se han esclarecido por completo la secuencia temporal ni las relaciones causales entre estos procesos durante la transición de la prediabetes a la DM2[7]. Notablemente, la integración de conjuntos de datos multiómicos longitudinales con métricas de topología de redes ha sido subutilizada, lo que limita nuestra capacidad para identificar firmas de biomarcadores predictivos y ventanas de intervención óptimas[8].

La presente revisión sintetiza la evidencia emergente proveniente de investigaciones de biología de sistemas sobre la progresión del estado prediabético, con particular énfasis en las estrategias de integración basadas en redes moleculares, incluyendo el análisis de correlación parcial, el modelado de redes diferenciales y el descubrimiento de biomarcadores guiado por topología de redes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y enfoque metodológico

La presente revisión narrativa se realizó con el objetivo de sintetizar la evidencia actual sobre los enfoques de bioinformática de sistemas aplicados a la comprensión de la progresión de la prediabetes a la DM2. Las revisiones narrativas resultan especialmente adecuadas para integrar metodologías de investigación diversas y proporcionar perspectivas integrales sobre temáticas complejas y multifacéticas, donde la síntesis cuantitativa estandarizada puede verse limitada[9]. Dada la heterogeneidad de los métodos computacionales, las plataformas ómicas y los marcos analíticos empleados en la investigación en biología de sistemas, un enfoque de síntesis narrativa fue considerado el más apropiado para capturar la amplitud y la profundidad de este campo en rápida evolución.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en múltiples bases de datos electrónicas, incluyendo PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Embase, a fin de identificar publicaciones arbitradas relevantes. La estrategia de búsqueda empleó una combinación de términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) y palabras clave relacionadas con: prediabetes y DM2; biología de sistemas y bioinformática; integración multiómica (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, metagenómica); métodos de análisis de redes; y enfoques de modelado computacional.

La búsqueda abarcó publicaciones comprendidas entre enero de 2015 y diciembre de 2024, a fin de capturar los avances contemporáneos en tecnologías de alto rendimiento y métodos computacionales. No obstante, se incluyeron estudios fundacionales seminales publicados con anterioridad a 2015 cuando proporcionaban marcos metodológicos o conceptuales de relevancia crítica. No se aplicaron restricciones lingüísticas durante la fase de búsqueda; sin embargo, solo se incluyeron en la síntesis final artículos disponibles en idioma inglés para garantizar la interpretación precisa del contenido técnico.

Con posterioridad al cierre formal de la búsqueda (diciembre de 2024), se incorporó una actualización dirigida mediante alertas bibliográficas y rastreo de citas en PubMed/MEDLINE hasta junio de 2026 para incluir, de manera explícita y transparente, publicaciones de alto impacto editadas en 2025 que resultaban directamente pertinentes para la síntesis (referencias 4, 19, 21, 22, 23 y 34). Esta actualización dirigida no sustituye la estrategia sistemática original, sino que la complementa, y se documenta para preservar la trazabilidad y la reproducibilidad del proceso de selección bibliográfica.

Términos de búsqueda y operadores booleanos

La siguiente cadena de búsqueda ejemplifica la estrategia empleada: ("*prediabetes*" OR "*impaired glucose tolerance*" OR "*impaired fasting glucose*") AND ("*type 2 diabetes*" OR "*T2DM*" OR "*diabetes mellitus*") AND ("*systems biology*" OR "*systems bioinformatics*" OR "*network biology*" OR "*integrative analysis*") AND ("*multiomics*" OR "*genomics*" OR "*transcriptomics*" OR "*proteomics*" OR "*metabolomics*" OR "*metagenomics*") AND ("*network analysis*" OR "*pathway analysis*" OR "WGCNA" OR "*gene co-expression*" OR "*protein-protein interaction*" OR "*molecular networks*"). Las estrategias de búsqueda fueron adaptadas convenientemente al sistema de indización específico de cada base de datos.

Criterios de selección de estudios

Los artículos se incluyeron si cumplían los siguientes criterios: artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas o metaanálisis que investigaran los mecanismos moleculares de la progresión de prediabetes a DM2; estudios que emplearan enfoques de biología de sistemas, análisis basados en redes moleculares o estrategias de integración multiómica; investigaciones centradas en sujetos humanos o modelos traslacionales directamente aplicables a la fisiopatología humana; publicaciones que reportaran innovaciones metodológicas en herramientas bioinformáticas, algoritmos o marcos computacionales relevantes para la investigación en diabetes.

Los criterios de exclusión comprendieron: estudios focalizados exclusivamente en DM1 o formas monogenéticas de DM sin relevancia para la DM2; estudios puramente clínicos o epidemiológicos sin

análisis a nivel molecular o de sistemas; reportes de casos, editoriales, comentarios y artículos de opinión; resúmenes de congresos carentes de detalle metodológico suficiente; y estudios que investigaran complicaciones de la DM sin abordar los mecanismos de progresión de la enfermedad.

Cabe aclarar que, dado el carácter narrativo y no sistemático de la presente revisión, no se llevó a cabo un registro cuantitativo formal del número de referencias recuperadas en cada una de las cuatro bases de datos consultadas (PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Embase), ni del número de registros duplicados o superpuestos entre ellas; esta limitación metodológica se explicita en la sección "Discusión". En cuanto a los criterios utilizados para excluir trabajos de menor relevancia entre aquellos que cumplían los criterios de inclusión, se priorizó incorporar las publicaciones más recientes, de mayor impacto (medido por el factor de impacto de la revista y el número de citas) o con mayor profundidad mecanística, excluyéndose los estudios redundantes que no aportaban información adicional relevante respecto de la evidencia ya sintetizada a partir de publicaciones equivalentes o más completas sobre el mismo hallazgo.

Extracción de datos y evaluación de la calidad

Los artículos recuperados fueron sometidos a un cribado inicial a nivel de título y resumen por dos revisores independientes para determinar la elegibilidad sobre la base de los criterios de inclusión predefinidos. Los artículos completos de los estudios potencialmente relevantes fueron obtenidos y evaluados para su inclusión definitiva. Las discrepancias entre revisores se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, mediante consulta con un tercer revisor (LMO).

Para los estudios incluidos se extrajo sistemáticamente la siguiente información: autor(es), año de publicación, diseño del estudio, características de la muestra (tamaño, datos demográficos de la población, estadio de la enfermedad), plataforma(s) ómica(s) empleada(s), métodos computacionales y herramientas analíticas utilizadas, principales vías biológicas o redes identificadas, hallazgos principales relacionados con la progresión de la prediabetes y limitaciones del estudio. Dada la naturaleza narrativa de esta revisión, la evaluación formal de la calidad mediante listas de verificación estandarizadas no fue aplicada de manera uniforme; no obstante, el rigor metodológico, las consideraciones de reproducibilidad y los enfoques de validación se evaluaron críticamente en cada estudio.

Enfoque de síntesis

Dada la sustancial heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos, que abarca desde estudios de asociación genómica de amplio alcance hasta la integración de redes multiómicas y aplicaciones de aprendizaje automático, se empleó un enfoque de síntesis narrativa en vez de un metaanálisis cuantitativo. La evidencia se sintetizó temáticamente según: tecnologías ómicas y plataformas de generación de datos; metodologías de análisis de redes y algoritmos computacionales; vías biológicas y mecanismos moleculares implicados en la progresión del estado prediabético; biomarcadores predictivos y estrategias de estratificación de pacientes; y brechas de conocimiento y direcciones futuras de investigación.

Este enfoque integrador facilitó identificar la evidencia convergente a través de marcos metodológicos diversos, al tiempo que puso de manifiesto áreas de controversia, hallazgos inconsistentes y oportunidades de avance metodológico en el campo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Arquitectura genómica y variantes de riesgo genético

Los estudios de asociación genómica de amplio alcance han expandido considerablemente nuestra comprensión de la arquitectura genética subyacente a la susceptibilidad a la DM2. Al año 2023, más de 700 loci genéticos han sido identificados como predisponentes al riesgo de DM2 a través de esfuerzos de estudios de asociación del genoma completo (*genome-wide association studies,* GWAS) a gran escala[10]. Estudios de multiancestralidad recientes que involucraron aproximadamente 2,5 millones de individuos, incluidos 428.452 casos de DM2 pertenecientes a poblaciones europeas, del sur y del este de Asia, afroamericanas e hispanas, han revelado que las variantes de riesgo recién identificadas exhiben tamaños de efecto progresivamente más pequeños (odds ratios <1,05 por alelo) en comparación con los loci descubiertos inicialmente (odds ratios 1,1–1,4 por alelo)[11]. El análisis de heredabilidad genómica mediante chip de la mayoría de los metaanálisis disponibles explicaría solo el 19% del riesgo de DM2 en escala de responsabilidad, lo que sugiere que aproximadamente la mitad de la heredabilidad estimada del 30-70% permanece sin identificar[12].

Los análisis de GWAS estratificados según la edad de inicio y el índice de masa corporal (IMC) han permitido identificar heterogeneidad de la enfermedad a nivel genético. El análisis de 36.494 casos de DM2 estratificados en subgrupos reveló 267 polimorfismos de nucleótido único (SNPs), con una significancia genómica amplia, y de 10 SNPs adicionales que mostraron asociaciones específicas por subgrupo[13]. Asimismo, el análisis de agrupamiento de variantes genéticas de la DM2 ha delineado diferentes vías mecanísticas, incluyendo aquellas relacionadas con la disfunción de las células β, el procesamiento de proinsulina, la resistencia a la insulina mediada por obesidad, la lipodistrofia y el metabolismo hepático/lipídico, cada una con asociaciones características con fenotipos cardiometabólicos[14]. Estos hallazgos subrayan la heterogeneidad patogénica de la DM2 y destacan oportunidades para la estratificación de pacientes informada genéticamente.

Desde una perspectiva fisiopatológica, la estratificación de las variantes de riesgo en agrupaciones ("clusters") mecanísticas, vinculadas a la disfunción de células β mediada por proinsulina, obesidad, lipodistrofia y resistencia a la insulina a nivel del hígado y el tejido adiposo, ha permitido reinterpretar la DM2 como un conjunto de vías fisiopatológicas convergentes más que como una entidad nosológica única[14]. Esta reclasificación tiene implicancias traslacionales directas: los puntajes de riesgo poligénico construidos a partir de variantes colocalizadas con rasgos metabólicos específicos podrían, en principio, anticipar el subtipo fisiopatológico predominante de un individuo prediabético antes de la manifestación clínica de la DM2, orientando estrategias preventivas personalizadas (por ejemplo, intervención sobre la función de células β versus intervención sobre la resistencia periférica a la insulina)[12,14]. No obstante, la limitada fracción de la heredabilidad explicada por las variantes comunes identificadas hasta el momento subraya la necesidad de incorporar variantes raras, interacciones gen-ambiente y, eventualmente, información epigenética en los modelos de riesgo de próxima generación.

Firmas transcriptómicas de la disfunción de células β

La secuenciación del ARN unicelular de islotes pancreáticos ha proporcionado una resolución sin precedentes de la heterogeneidad celular y la desregulación transcripcional durante la progresión de la prediabetes a la DM2. El análisis de islotes de ratones sanos (BKS-WT) y diabéticos (db/db, BKS-DB) identificó subpoblaciones diferenciadas de células β, caracterizadas por la expresión diferencial de marcadores clave de madurez, incluyendo Mafa, Nkx6-1, Pdx1 y Ucn3[15]. Las células β en condiciones diabéticas exhibieron una reducción significativa en la expresión de genes de sensado de glucosa (Slc2a2, G6pc2) y marcadores de identidad de células β, en concordancia con los procesos de desdiferenciación bajo estrés hiperglucémico crónico[16].

El análisis integrativo de células β de DM2 humana a partir de múltiples conjuntos de datos unicelulares identificó 210 genes sobreexpresados y 16 genes subexpresados, implicando vías relacionadas con la deficiencia en la secreción de insulina, la señalización SREBP, el estrés oxidativo y el estrés del retículo endoplasmático[17]. El análisis de trayectoria pseudotemporal, método inferencial computacional que reconstruye trayectorias celulares sin requerir un grupo prediabético experimental explícito, reveló que los clústeres de células β sensibles al Ca2+ progresan hacia la disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplasmático, con la identificación de genes candidatos novedosos como Anxa[10], que regula la homeostasis del calcio[18]. Además, el perfilamiento transcriptómico de las células insulares no-β demostró una reducción de la abundancia de macrófagos durante el desarrollo de la DM2, acompañada de un desplazamiento desde estados de polarización antiinflamatoria hacia proinflamatoria, lo que sugiere que la desregulación inmunitaria en el microambiente insular contribuye a la progresión de la enfermedad[19].

Estos hallazgos transcriptómicos a resolución unicelular han permitido además identificar subpoblaciones de células β con perfiles de "desdiferenciación", caracterizadas por la pérdida de marcadores de identidad endocrina madura (como la disminución de la expresión de factores de transcripción clave) y la adquisición de rasgos transcripcionales propios de células progenitoras o de otros linajes pancreáticos[16]. La identificación de estas subpoblaciones es particularmente relevante desde el punto de vista traslacional, ya que sugiere que, en etapas tempranas de la progresión hacia la DM2, una fracción del déficit funcional de células β podría ser reversible mediante estrategias dirigidas a revertir la desdiferenciación, en contraste con la pérdida irreversible de masa celular por apoptosis. Asimismo, los análisis comparativos

entre modelos murinos e islotes humanos han evidenciado tanto conservación como divergencia interespecie en las trayectorias transcripcionales de células no-β, lo cual condiciona la traducibilidad directa de hallazgos obtenidos en modelos animales y resalta la importancia de los conjuntos de datos unicelulares humanos para la validación final de biomarcadores candidatos[18,19].

Biomarcadores proteómicos y firmas de resistencia a la insulina

Los enfoques proteómicos dirigidos y no dirigidos han permitido identificar biomarcadores proteicos circulantes asociados con el estado prediabético y la DM2 incidente. El análisis longitudinal de 233 proteínas plasmáticas en la cohorte KORA (mediana de seguimiento de 13,5 años) reveló que la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 2, la lipoproteína lipasa (LPL) y la paraoxonasa 3 presentaron asociaciones inversas con la DM2 incidente, mientras que el factor de crecimiento de fibroblastos 21 mostró una asociación positiva[20]. Nuevos candidatos proteicos, incluyendo la anhidrasa carbónica 5A, la IL-17D, el receptor 1 de IL-18 y el receptor tipo 2 de IL-1, fueron identificados como asociados con la prevalencia de prediabetes y DM2. El análisis de aleatorización mendeliana sugirió efectos causales de la LPL, tanto sobre la DM2 como sobre los niveles de insulina en ayunas[21].

Los estudios proteómicos transversales que compararon individuos prediabéticos con normoglucémicos identificaron de manera consistente niveles elevados de proteínas de fase aguda (α1-antitripsina, haptoglobina, proteína C reactiva) y proteínas involucradas en vías de resistencia a la insulina (MASP1, THBS1, GPLD1, RBP4, ZAG), junto con niveles disminuidos de factores protectores (apolipoproteína A-IV, transtirretina)[22]. La proteómica del músculo esquelético profunda y la fosfoproteómica en individuos que cubrían el espectro de sensibilidad a la insulina revelaron que las firmas del proteoma en ayunas predicen fuertemente la sensibilidad a la insulina, mientras que el análisis del fosfoproteoma estimulado por insulina identificó tanto nodos de señalización desregulados como notablemente conservados, incluso en situaciones de resistencia grave a la insulina, cuestionando los modelos tradicionales de deterioro uniforme de la señalización[23].

La integración de estos hallazgos proteómicos con datos clínicos longitudinales ha permitido, además, construir modelos predictivos de incidencia de DM2 que superan el desempeño de los factores de riesgo clásicos (glucemia en ayunas, índice de masa corporal y antecedentes familiares), incorporando paneles reducidos de proteínas plasmáticas con potencial de implementación mediante plataformas de inmunoensayo de alto rendimiento[20,21]. Desde el punto de vista mecanístico, la elevación sostenida de proteínas de fase aguda y de mediadores inflamatorios en individuos prediabéticos respalda el modelo de la inflamación sistémica de bajo grado como motor temprano, y no meramente consecuencia tardía, de la resistencia a la insulina, lo que abre la posibilidad de evaluar intervenciones antiinflamatorias dirigidas como estrategia de prevención en subgrupos de alto riesgo identificados mediante perfiles proteómicos[21,23].

Perturbaciones metabolómicas en el estado prediabético

Las investigaciones metabolómicas han delineado firmas metabólicas diferenciadas que anteceden a la DM2 manifiesta. Los aminoácidos de cadena ramificada (*branched-chain amino acids*, BCAA), valina, leucina e isoleucina, demuestran de manera consistente niveles elevados en individuos prediabéticos en comparación con controles normoglucémicos, con asociaciones que persisten hasta 10 años antes del diagnóstico de la DM2[24]. Estas elevaciones reflejan un catabolismo deteriorado de los BCAA y pueden exacerbar la resistencia a la insulina a través de múltiples mecanismos, incluyendo la perturbación de la β-oxidación mitocondrial y la interferencia con la cascada de señalización de insulina[25].

El perfilamiento lipidómico ha identificado firmas de triacilgliceroles que mejoran la predicción de DM2 más allá de los parámetros clínicos tradicionales. Metabolitos como el α-hidroxibutirato han emergido como biomarcadores tempranos de resistencia a la insulina en poblaciones no diabéticas[26]. Los análisis metabolómicos órgano-específicos revelan perturbaciones heterogéneas, con acumulación hepática de ácido L-láctico y ácido L-propiónico en modelos animales prediabéticos, que reflejan una función deteriorada del ciclo del ácido tricarboxílico y una utilización alterada de la glucosa[27]. Por el contrario, los niveles disminuidos de lisofosfatidilcolinas, citrato y esfingomielinas específicas sugieren roles protectores en el mantenimiento de la homeostasis metabólica y la mitigación de la resistencia a la insulina[28].

La robustez de las firmas de BCAA como pre-

dictores tempranos de resistencia a la insulina ha sido confirmada en múltiples cohortes prospectivas con seguimientos de hasta una década, lo que sugiere que estas alteraciones metabólicas preceden en años a la disglucemia manifiesta y podrían reflejar tanto un catabolismo proteico alterado como una disfunción mitocondrial subyacente en el tejido adiposo y muscular[24,25]. Desde una perspectiva traslacional, la incorporación de BCAA y de especies lipídicas específicas (lisofosfatidilcolinas, triacilgliceroles de cadena corta) a paneles metabolómicos dirigidos representa, en la actualidad, una de las estrategias con mayor viabilidad de implementación clínica a corto plazo, dado que estas determinaciones pueden realizarse mediante plataformas de espectrometría de masas ya disponibles en numerosos laboratorios de referencia, a diferencia de otras capas ómicas que requieren infraestructura computacional y bioinformática considerablemente más compleja[26,28].

Integración basada en redes moleculares e *insights* a nivel de sistemas

El análisis de redes de coexpresión génica ponderadas (*weighted gene co-expression network analysis*, WGCNA) ha facilitado la identificación de módulos genéticos relevantes para la enfermedad y vías biológicas en la progresión diabética. La aplicación del WGCNA a datos transcriptómicos de prediabetes y DM2 reveló módulos significativamente correlacionados con los niveles de glucosa en sangre, con genes centrales clave como la hexoquinasa-3 y la proteína quinasa C-epsilon implicados en vías de glucólisis/gluconeogénesis y resistencia a la insulina[29]. La integración de módulos derivados del WGCNA con el análisis de expresión diferencial identificó ARN no codificantes largos (lncRNA) como potenciales biomarcadores capaces de distinguir estados prediabéticos de diabéticos en pacientes hipertrigliceridémicos[30].

El análisis de la topología de redes mediante mediciones de centralidad de intermediación (*betweenness centrality*) ha identificado genes reguladores claves que actúan como nodos de comunicación dentro de los módulos de coexpresión[31]. La construcción de redes de interacción proteína-proteína combinada con el análisis de enriquecimiento funcional reveló que los genes dentro de los módulos asociados a DM2 están predominantemente enriquecidos en vías relacionadas con la organización de la matriz extracelular, la regulación de la respuesta inmunitaria, la señalización de insulina y la función mitocondrial[32]. Estos enfoques basados en redes han logrado identificar exitosamente nuevas dianas terapéuticas, incluyendo genes que codifican metaloproteasas de matriz, componentes del complemento y mediadores inflamatorios, los cuales pueden servir como puntos de intervención para prevenir o retardar la progresión de la enfermedad[33].

Los estudios de integración multiómica que combinan datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos han comenzado a elucidar la compleja interacción molecular subyacente a la heterogeneidad del estado prediabético. El análisis que integra puntajes de riesgo genético con mediciones de proteínas y metabolitos demuestra que existen distintos endotipos moleculares dentro del estado de prediabetes clínicamente definido, cada uno caracterizado por mecanismos patogénicos dominantes específicos, que van desde defectos centrados en las células β hasta la resistencia primaria a la insulina o la disglucemia impulsada por procesos inflamatorios[34]. Estos análisis integrados sustentan un marco de medicina de precisión en el que las intervenciones terapéuticas pueden ser individualizadas sobre la base del perfil molecular específico de cada paciente, en lugar de basarse exclusivamente en umbrales glucémicos.

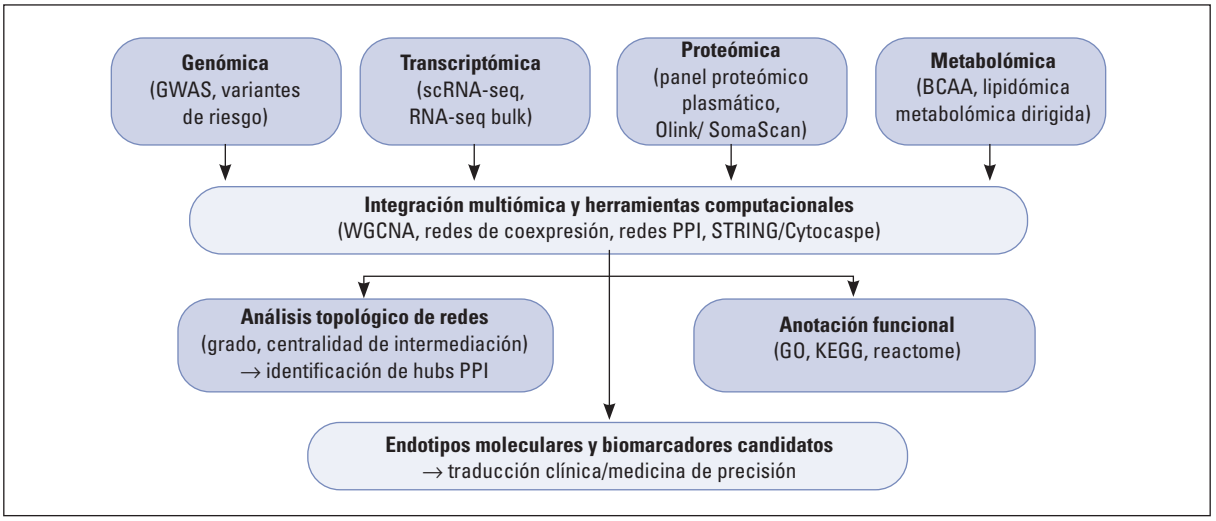
En este contexto, el análisis de redes de interacción proteína-proteína (PPI) constituye una herramienta central para priorizar candidatos terapéuticos y biomarcadores dentro de los módulos identificados por WGCNA. La construcción de redes PPI específicas para DM2, seguida del cálculo de medidas de centralidad topológica (grado, centralidad de intermediación, centralidad de cercanía), permite identificar un subconjunto reducido de genes "*hub*", denominados en la literatura "PPI-Hubs", que ocupan posiciones de máxima conectividad y control dentro de la red, y que con frecuencia corresponden a dianas terapéuticas ya validadas o farmacológicamente accesibles[31]. La Figura ilustra de manera esquemática este flujo de trabajo integrador, desde la generación de datos multiómicos hasta la identificación de PPI-Hubs y su traducción en endotipos moleculares, mientras que la Tabla sintetiza, para cada capa ómica abordada en esta revisión, las principales tecnologías, biomarcadores/alteraciones identificadas, vías biológicas asociadas y referencias claves.

En consecuencia, la integración en bioinformática de sistemas representa un cambio de para-

digma hacia la prevención de la DM basada en endotipos moleculares. Sin embargo, la traducción de los descubrimientos multiómicos en biomarcadores clínicos validados requiere estudios de validación prospectivos, protocolos estandarizados y colaboración interdisciplinaria entre biólogos computacionales y clínicos.

Más allá de su solidez biológica, la posibilidad de trasladar estos endotipos moleculares y las firmas de red, como las basadas en BCAA o en genes *hub* identificados mediante análisis de redes PPI, a la práctica clínica habitual en Latinoamérica plantea desafíos importantes. La determinación de paneles metabolómicos dirigidos (BCAA, lisofosfatidilcolinas) es, en general, técnicamente accesible mediante espectrometría de masas ya disponible en laboratorios de referencia de mediana complejidad, con costos relativamente moderados y sin requerimientos de infraestructura bioinformática especializada. En contraste, la implementación de paneles proteómicos de alto rendimiento y, especialmente, de análisis de redes multiómicas integradas (WGCNA, redes PPI) permanece, en la actualidad, circunscrita a centros académicos con capacidad de secuenciación y análisis computacional dedicado, lo que plantea una brecha de estandarización y accesibilidad entre los sistemas de salud público y privado de la región. La adopción progresiva de estos endotipos en la práctica clínica regional probablemente dependerá, en una primera etapa, de la validación de subconjuntos reducidos de biomarcadores (paneles de BCAA y de un número acotado de proteínas plasmáticas) que puedan incorporarse a los algoritmos de cribado de prediabetes ya existentes, reservando los análisis de redes multiómicas completos para la investigación traslacional y la identificación inicial de nuevas dianas.

Como limitación metodológica, cabe señalar que, por tratarse de una síntesis narrativa y no de una revisión sistemática, no se generó un resumen cuantitativo formal del proceso de búsqueda bibliográfica, incluyendo el número de registros recuperados en cada una de las cuatro bases de datos consultadas (PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Embase), el número de registros duplicados o superpuestos entre ellas, ni un diagrama de flujo de tipo PRISMA que documente de manera estandarizada las etapas de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de los estudios. Esta ausencia limita la posibilidad de valorar de manera cuantitativa la exhaustividad y la reproducibilidad del proceso de selección bibliográfica, y constituye una diferencia relevante respecto de los estándares metodológicos exigidos para las revisiones sistemáticas. Futuras actualizaciones de esta síntesis, o revisiones sistemáticas específicas sobre subtemas particulares de esta área, deberían incorporar un registro protocolizado y cuantitativo del proceso de búsqueda y selección, idealmente con registro prospectivo del protocolo.



GWAS: genome-wide association study (estudio de asociación del genoma completo); PPI: protein–protein interaction (interacción proteína-proteína); WGCNA: weighted gene co-expression network analysis (análisis de redes de coexpresión génica ponderadas); GO: gene ontology (ontología genética); KEGG: Kyoto enciclopedia of genes and genomas (Enciclopedia de genes y genomas de Kioto); BCAA: branched-chain amino acids (aminoácidos de cadena ramificada); scRNA-seq: secuenciación de ARN unicelular; RNA-seq: secuenciación de ARN.

Figura: Flujo metodológico integrador de bioinformática de sistemas aplicado a la progresión de la prediabetes a la diabetes mellitus tipo 2.

Tecnología ómica/ enfoque	Tecnologías y metodologías principales	Biomarcadores/ alteraciones identificadas	Vías biológicas y mecanismos implicados	Referencias
Genómica (GWAS, estratificación multiancestral, riesgo poligénico)	GWAS a gran escala; agrupamiento mecanístico; puntuaciones de riesgo poligénico	>700 loci de susceptibilidad; SNPs específicos por subgrupo; clusters de función β, obesidad, resistencia insulínica, lipodistrofia	Secreción de insulina; homeostasis glucémica; metabolismo hepático-lipídico; señalización insulínica	10-14
Transcriptómica unicelular (scRNA-seq)	Secuenciación unicelular; análisis pseudotemporal; integración transcriptómica	210 genes sobreexpresados y 16 subexpresados; pérdida de identidad β; Mafa, Nkx6-1, Pdx1, Ucn3; Anxa10	Estrés del retículo endoplásmico; señalización SREBP; estrés oxidativo; homeostasis de Ca2+; desdiferenciación β	15-19
Proteómica	Proteómica plasmática longitudinal; fosfoproteómica; integración clínica	LPL, IGFBP-2, paraoxonasa-3, FGF21; IL-17D; IL-18R1; α1-antitripsina; haptoglobina; PCR; RBP4	Inflamación sistémica de bajo grado; resistencia a la insulina; coagulación; transporte lipídico	20-23
Metabolómica/ lipidómica	Espectrometría de masas; perfilamiento metabolómico y lipidómico	BCAA (valina, leucina, isoleucina); α-hidroxibutirato; firmas de triacilgliceroles; lisofosfatidilcolinas; citrato	Catabolismo de aminoácidos; β-oxidación mitocondrial; ciclo TCA; lipogénesis hepática	24-28
Integración multiómica basada en redes (WGCNA/PPI)	WGCNA; redes PPI; enriquecimiento funcional; topología de redes	Módulos de coexpresión; genes hub; lncRNA; metaloproteasas; complemento; mediadores inflamatorios	Matriz extracelular; respuesta inmunitaria; función mitocondrial; señalización de insulina; endotipos moleculares	29-34

GWAS: genome-wide association study (estudio de asociación del genoma completo); SNP: single-nucleotide polymorphism (polimorfismo de un solo nucleótido); scRNA-seq: single-cell RNA sequencing (secuenciación de ARN unicelular); SREBP: sterol regulatory element-binding protein (proteína de unión al elemento regulador de esteroles); LPL: lipoprotein lipase (lipoproteína lipasa); IGFBP-2: insulin-like growth factor-binding protein 2 (proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2); FGF21: fibroblast growth factor 21 (factor de crecimiento de fibroblastos 21); IL: interleukin (interleucina); RBP4: retinol-binding protein 4 (proteína de unión al retinol 4); BCAA: branched-chain amino acids (aminoácidos de cadena ramificada); WGCNA: weighted gene co-expression network analysis (análisis de redes de coexpresión génica ponderadas); PPI: protein–protein interaction (interacción proteína-proteína); lncRNA: long non-coding RNA (ARN largo no codificante).

Tabla: Síntesis de tecnologías ómicas, biomarcadores/alteraciones principales, vías biológicas asociadas y referencias clave abordadas en esta revisión.

CONCLUSIONES

La integración multiómica basada en redes moleculares dilucida la heterogeneidad del estado prediabético, revelando trayectorias moleculares diferenciadas hacia la DM2. Estos hallazgos a nivel de sistemas sustentan los marcos de la medicina de precisión, posibilitando estrategias de intervención personalizadas fundamentadas en los mecanismos patogénicos individuales, en lugar de basarse exclusivamente en los umbrales glucémicos tradicionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S27-S49. doi: 10.2337/dc26-S002.
2. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and management of prediabetes: a review. JAMA. 2023;329(14):1206-1216. doi:10.1001/jama.2023.4063.
3. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. Nephrol Dial Transplant. 2025 Dec 23;41(1):7-9. doi: 10.1093/ndt/gfaf177.
4. Song J, Wang C, Zhao T, Zhang Y, Xing J, Zhao X, et al. Multi-omics approaches for biomarker discovery and precision diagnosis of prediabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1520436. doi: 10.3389/fendo.2025.1520436.
5. Halama A, Zaghlool S, Thareja G, Kader S, Al Muftah W, Mook-Kanamori M, et al. A roadmap to the molecular human linking multiomics with population traits and diabetes subtypes. Nat Commun. 2024;15(1):7111. doi: 10.1038/s41467-024-51134-x.
6. Zhu X, Long W, Zhang J, Jian C, Chen J, Huang J, et al. Integrated multi-omics revealed that dysregulated lipid metabolism played an important role in RA patients with metabolic diseases. Arthritis Res Ther. 2024;26(1):188. doi: 10.1186/s13075-024-03423-5.
7. Yousef H, Khandoker AH, Feng SF, Helf C, Jelinek HF. Inflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the progression of type II diabetes mellitus with coexisting hypertension. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1173402. doi: 10.3389/fendo.2023.1173402.
8. Zhou W, Sailani MR, Contrepois K, Zhou Y, Ahadi S, Leopold SR, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. Nature. 2019;569(7758):663-671. doi: 10.1038/s41586-019-1236-x.
9. Green BN, Johnson CD, Adams A. Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade. J Chiropr Med. 2006;5(3):101-17. doi: 10.1016/S0899-3467(07)60142-6.
10. Imamura M, Maeda S. Perspectives on genetic studies of type 2 diabetes from the genome-wide association studies era to precision medicine. J Diabetes Investig. 2024;15(4):410-422. doi: 10.1111/jdi.14149.
11. Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM, et al. Multi-ancestry genome-wide study in >2.5 million individuals reveals heterogeneity in mechanistic pathways of type 2 diabetes and complications. medRxiv [Preprint]. 2023:2023.03.31.23287839. doi: 10.1101/2023.03.31.23287839.
12. Kreienkamp RJ, Voight BF, Gloyn AL, Udler MS. Genetics of Type 2 Diabetes. 2023 Dec 20. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, Wexler DJ, Cefalu WT, editors. Diabetes in America [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2023.

13. Christiansen CE, Arathimos R, Pain O, Molokhia M, Bell JT, Lewis CM. Stratified genome-wide association analysis of type 2 diabetes reveals subgroups with genetic and environmental heterogeneity. Hum Mol Genet. 2023 Aug 7;32(16):2638-2645. doi: 10.1093/hmg/ddad093.

14. Ghatan S, van Rooij J, van Hoek M, Boer CG, Felix JF, Kavousi M, et al. Defining type 2 diabetes polygenic risk scores through colocalization and network-based clustering of metabolic trait genetic associations. Genome Med. 2024;16(1):10. doi: 10.1186/s13073-023-01255-7.

15. Chen K, Zhang J, Huang Y, Tian X, Yang Y, Dong A. Single-cell RNA-seq transcriptomic landscape of human and mouse islets and pathological alterations of diabetes. iScience. 2022;25(11):105366. doi: 10.1016/j.isci.2022.105366.

16. Efrat S. Beta-Cell Dedifferentiation in type 2 diabetes: concise review. Stem Cells. 2019;37(10):1267-1272. doi: 10.1002/stem.3059.

17. Bosi E, Marselli L, De Luca C, Suleiman M, Tesi M, Ibberson M, et al. Correction to "Integration of single-cell datasets reveals novel transcriptomic signatures of β-cells in human type 2 diabetes". NAR Genom Bioinform. 2021;3(2):lqab053. doi: 10.1093/nargab/lqab053.

18. Motomura K, Matsuzaka T, Shichino S, Ogawa T, Pan H, Nakajima T, et al. Single-cell transcriptome profiling of pancreatic islets from early diabetic mice identifies Anxa10 for Ca^{2+} allostasis toward β-cell failure. Diabetes. 2024;73(1):75-92. doi:10.2337/db23-0212.

19. Gottmann P, Speckmann T, Stadion M, Chawla P, Saurenbach J, Ninov N, et al. Transcriptomic heterogeneity of non-beta islet cells is associated with type 2 diabetes development in mouse models. Diabetologia. 2025;68(1):166-185. doi: 10.1007/s00125-024-06301-6.

20. Luo H, Bauer A, Nano J, Petrera A, Rathmann W, Herder C, et al. Associations of plasma proteomics with type 2 diabetes and related traits: results from the longitudinal KORA S4/F4/FF4 Study. Diabetologia. 2023;66(9):1655-1668. doi: 10.1007/s00125-023-05943-2.

21. Deng YT, You J, He Y, Zhang Y, Li HY, Wu XR, et al. Atlas of the plasma proteome in health and disease in 53,026 adults. Cell. 2025;188(1):253-271.e7. doi: 10.1016/j.cell.2024.10.045.

22. Song J, Wang C, Zhao T, Zhang Y, Xing J, Zhao X, et al. Multi-omics approaches for biomarker discovery and precision diagnosis of prediabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1520436. doi: 10.3389/fendo.2025.1520436.

23. Kjærgaard J, Stocks B, Henderson J, Freemantle JB, Rizo-Roca D, Puglia M, et al. Personalized molecular signatures of insulin resistance and type 2 diabetes. Cell. 2025;188(15):4106-4122.e16. doi: 10.1016/j.cell.2025.05.005.

24. Wittenbecher C, Guasch-Ferré M, Haslam DE, Dennis C, Li J, Bhupathiraju SN, et al. Changes in metabolomics profiles over ten years and subsequent risk of developing type 2 diabetes: results from the Nurses' Health Study. EBioMedicine. 2022;75:103799. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103799.

25. Vanweert F, Schrauwen P, Phielix E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes. Nutr Diabetes. 2022;12(1):35. doi: 10.1038/s41387-022-00213-3.

26. Rhee EP, Cheng S, Larson MG, Walford GA, Lewis GD, McCabe E, et al. Lipid profiling identifies a triacylglycerol signature of insulin resistance and improves diabetes prediction in humans. J Clin Invest. 2011;121(4):1402-11. doi: 10.1172/JCI44442.

27. OuYang YN, Jin YX, Zhao XR, Chen M, Yang PF, Zheng XW, et al. Revealing metabolic pathways relevant to prediabetes based on metabolomics profiling analysis. Biochem Biophys Res Commun. 2020;533(1):188-194. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.016.

28. Barber MN, Risis S, Yang C, Meikle PJ, Staples M, Febbraio MA, et al. Plasma lysophosphatidylcholine levels are reduced in obesity and type 2 diabetes. PLoS One. 2012;7(7):e41456. doi: 10.1371/journal.pone.0041456.

29. Yan S, Sun M, Gao L, Yao N, Feng T, Yang Y, et al. Identification of key lncRNAs and pathways in prediabetes and type 2 diabetes mellitus for hypertriglyceridemia patients based on weighted gene co-expression network analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;12:800123. doi:10.3389/fendo.2021.800123.

30. Sun M, Yan S, Zhao D, Wang L, Feng T, Yang Y, et al. Identified lncRNAs functional modules and genes in prediabetes with hypertriglyceridemia by weighted gene co-expression network analysis. Nutr Metab (Lond). 2022;19(1):33. doi: 10.1186/s12986-022-00665-5.

31. Kasera H, Shekhawat RS, Yadav P, Singh P. Gene expression profiling and protein-protein network analysis revealed prognostic hub biomarkers linking cancer risk in type 2 diabetic patients. Sci Rep. 2023 Dec 18;13(1):22605. doi: 10.1038/s41598-023-49715-9.

32. Lu Y, Li Y, Li G, Lu H. Identification of potential markers for type 2 diabetes mellitus via bioinformatics analysis. Mol Med Rep. 2020;22(3):1868-1882. doi: 10.3892/mmr.2020.11281.

33. Ma Y, Lai J, Chen Z, Wan Q, Shi X, Zhou H, et al. Exploring therapeutic targets and molecular mechanisms for treating diabetes mellitus-associated heart failure with Qishen Yiqi dropping pills: A network pharmacology and bioinformatics approach. Medicine (Baltimore). 2024;103(31):e39104. doi: 10.1097/MD.0000000000039104.

34. Li W, Cheng Y, Cui A, Huang M, Huang Q, Wang Q, et al. Multiomics integration of epigenetics, proteomics, and metabolomics identifies putative drug targets and improves early prediction for diabetes. Diabetes. 2025;74(12):2418-2431. doi:10.2337/db25-0354.