

JORNADAS

IXX Jornadas del Comité de Graduados de la Sociedad Argentina de Diabetes Tema: “Diabetes y órganos no clásicos”

Mesa 3: Complicaciones de la diabetes mellitus en piel, músculo, hueso y articulaciones

IXX Conference of the Graduate Committee of the Argentine Diabetes Society Topic: “Diabetes mellitus and non-classical organs”

Table 3: Complications of diabetes mellitus in skin, muscle, bone and joints

Coordinador: Javier Agustín Remon¹

Secretaria: Laura Dimov²

Integrantes: Gabriela Edith Cuzziol³, Karina Mengoni⁴, Carolina Gómez Martín⁵, Gabriel Rodríguez⁶, Romina Sosa⁷, María Gabriela Scality⁸, Alejandro de Dios⁹, Natalia Blanco¹⁰, Lucas Sosa¹¹, Karina Koleff¹², Adriana Rodríguez¹³

Expertos invitados: Viviana Parra¹⁴, Cristina De La Mata¹⁵, Leandro Gabriel Ferreyra Garrott¹⁶

RESUMEN

Las complicaciones en piel, músculo, hueso y articulaciones asociadas a la diabetes mellitus son frecuentes, múltiples y no siempre diagnosticadas en etapas tempranas. En esta revisión se evaluarán las características que consideramos de mayor relevancia.

Palabras clave: dermatopatía diabética; sarcopenia; amiotrofia diabética; hiperostosis esquelética idiopática difusa; capsulitis adhesiva.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (54-70)

ABSTRACT

Complications in skin, muscle, bone and joints associated with diabetes are frequent, multiple and not always diagnosed in early stages. In this review we will evaluate the characteristics that we consider most relevant.

Key words: *diabetic dermopathy; sarcopenia; diabetic amyotrophy; diffuse idiopathic skeletal hyperostosis; adhesive capsulitis.*

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (54-70)

¹ Jefe de la Unidad de Diabetes Clínica Pueyrredón, Jefe del Servicio de Diabetes, Hospital Bernardo Houssay, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Médica Clínica, especializada en Diabetes, Hospital Lencinas de Mendoza, Mendoza, Argentina

³ Médica General y Familiar, especialista en Nutrición, especializada en Diabetes (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD), Hospital Geriátrico de Agudos Juana F. Cabral, Centro Médico CEGYM, Corrientes, Argentina

⁴ Médica de Familia, especializada en Diabetes (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD), Hospital Scaravelli, Tunuyán, Mendoza, Argentina

⁵ Médica especialista en Medicina Interna (Universidad de Buenos Aires, UBA), especializada en Diabetes (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD), Codirectora de Cendia, Concordia, Entre Ríos, Argentina

⁶ Médico especialista en Clínica Médica, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), especialista en Diabetes (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD), Hospital Independencia, Santiago del Estero, Argentina

⁷ Médica especialista en Clínica Médica y en Diabetes, Servicio de Endocrinología, Hospital El Carmen, Obra Social de Empleados Públicos de Mendoza (OSEP), Mendoza, Argentina

⁸ Médica especialista Endocrinología y Diabetes, Salud Pública, Centro Sanitario, Santa Rosa, La Pampa, Argentina

⁹ Especialista en Medicina Interna, Médico de Planta, Clínica Médica, Hospital Carlos Durand, *Fellow* del Servicio de Nutrición, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁰ Médica especialista en Clínica Médica, especializada en Diabetes, Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Posadas, Misiones, Argentina

¹¹ Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Privado Dr. R. Matera, Máster en Ecografía Clínica, Docente Universitario, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad CEU Cardenal Herrera, Máster en Diabetes (España), Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina

- ¹² Especialista en Endocrinología, Consultorios Pellegrini (ámbito privado), Roque Sáenz Peña, Chaco, Argentina
- ¹³ Especialista en Clínica Médica, especializada en Diabetes (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD), Servicio de Clínica Médica, Unidad de Hígado, Páncreas y Vía Biliar Sur, Clínica Roca, Río Negro, Argentina
- ¹⁴ Médica Dermatóloga, Profesora Titular del Área de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo (FCM, UNCuyo), Vicedecana FCM-UNCuyo, Mendoza, Argentina
- ¹⁵ Médica especialista en Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Docente de Grado y de Posgrado, Rosario, Santa Fe, Argentina

- ¹⁶ Sección de Reumatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Hospital Italiano Agustín Rocca (San Justo), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Javier Remon
E-mail: javier.remon.diabetologia@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 25/11/22
Fecha de trabajo aceptado: 08/02/23

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

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) de larga evolución y con mal control metabólico puede producir cambios funcionales y daños estructurales en órganos y tejidos clásicamente estudiados (corazón, retina, riñón y sistema nervioso) pero, asimismo, lo hace en otros sitios como piel, hueso, músculo y articulaciones.

En esta revisión, abordaremos las complicaciones de la DM en estos órganos olvidados, complicaciones que tienen una baja sospecha clínica y alta prevalencia.

Complicaciones en la piel Necrobiosis lipóidica

La necrobiosis lipóidica (NL) afecta a entre el 0,3 y el 1,6% de los pacientes con DM, sobre todo asociada mayormente a DM1¹. Anteriormente conocida como necrobiosis lipóidica *diabeticorum*, pero debido a que del 35 al 89% de los pacientes con NL no tienen DM, se ha eliminado el término "*diabeticorum*"^{2,3,4}. Es importante destacar que la NL puede preceder a la DM, y del 7 al 42% de los pacientes con NL que inicialmente no presentan DM, desarrollan posteriormente intolerancia a la glucosa o DM. Afecta predominantemente a mujeres en la cuarta década de la vida⁵⁻⁷.

La NL se presenta inicialmente como pápulas y nódulos eritematosos bien definidos con centros marrones⁸. Estas lesiones evolucionan con el tiempo a las características placas ovoides de bordes delimitados, con centros atróficos de color marrón amarillento y telangiectasias⁹. Si se examinan detenidamente las placas, pueden observarse lesiones tipo comedones, que corresponden histológicamente a la eliminación transepitelial de colágeno necrobiótico¹⁰. El 88% de los pacientes tiene una distribución pretibial y el 80% de ese grupo muestra lesiones bilaterales^{1,3}. La fisiopatogénesis no es clara, pero puede explicarse por

cambios microangiopáticos e hipoxia¹. Las lesiones son típicamente indoloras debido a la destrucción nerviosa subyacente. Sin embargo, la ulceración ocurre en hasta el 35% de los casos⁶ y puede provocar dolor, infección secundaria subsecuente o rara vez carcinoma de células escamosas^{6,9}. El curso general es variable: algunos pacientes experimentan una resolución espontánea y otros desarrollan enfermedad crónica⁸. El diagnóstico se puede confirmar por medio de la histopatología, donde se observa la necrobiosis (necrosis de las fibras de colágeno)⁹. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran: granuloma anular, pioderma gangrenoso, úlceras venosas y arteriales.

En cuanto al tratamiento, ninguno demostró ser del todo eficaz y tampoco existe evidencia suficiente con respecto a la influencia del control glucémico en el curso de la enfermedad^{2,3,6}. En ausencia de ulceración o síntomas, es razonable no tratar la necrobiosis lipóidica dado que hasta el 17% de las lesiones puede resolverse espontáneamente. La terapia de compresión controla el edema y promueve la curación en pacientes con linfedema o enfermedad venosa asociada⁶. Cuando hay ulceraciones, el tratamiento debe centrarse en el control del dolor, la prevención de las infecciones secundarias y el seguimiento del desarrollo del carcinoma de células escamosas, una rara complicación tardía^{6,8}. La terapia de primera línea incluye corticosteroides tópicos potentes para lesiones tempranas, y corticosteroides intralesionales inyectados en los bordes activos de lesiones establecidas. En el caso de lesiones atróficas inactivas, deben evitarse los esteroides tópicos ya que pueden exacerbar la atrofia y aumentar el riesgo de nuevas ulceraciones^{6,7}. Cuando el tratamiento corticoideo local resulta inefectivo, en forma intralesional, se puede utilizar infliximab, tacrolimus, etanercept y talidomida^{3,6,7}. La terapia con luz ul-

travioleta (psoraleno ultravioleta A, PUVA) disminuye los bordes activamente inflamados, pero no tiene efectos clínicos sobre las cicatrices atróficas⁶. La corticoterapia sistémica y los ésteres de ácido fumárico son los tratamientos de segunda línea luego del fracaso del tratamiento local^{6,7}. La pentoxifilina y los agentes antipalúdicos son alternativas terapéuticas sistémicas^{3,7,8}.

Dermopatía diabética

La dermatopatía diabética (DD) es la lesión más común de la piel en pacientes con DM. Su incidencia se estima entre el 7 y el 70% en los mayores de 50 años con DM de larga data⁸. Además, es dos veces más frecuente en hombres¹¹. Existen controversias sobre si es patognomónico de la DM porque también se observa en personas sin DM^{4,12}. Su causa se desconoce, pero se relaciona con complicaciones microvasculares^{12,13}. Existe una asociación significativa entre la DD y la edad, la duración de la DM, la retinopatía y la nefropatía^{4,14}. Se caracteriza por la aparición de pequeñas máculas indoloras de color pardo, redondeadas y atróficas, de 1 cm de diámetro, localizadas bilateralmente de manera asimétrica en las regiones pretibiales⁸, que ocasionalmente se extienden a los muslos, el tronco e hipogastrio⁴. La intensidad del pigmento se relaciona con el grado de atrofia^{8,11}.

Las lesiones de la DD son asintomáticas y de evolución variable, suelen durar de 12 a 24 meses y aparecen nuevas lesiones a medida que las antiguas se desvanecen^{8,14}. No se encontró una relación directa entre el control metabólico y la evolución de la DD¹⁴.

El diagnóstico se basa en la presentación clínica, aunque la biopsia de piel se indica en casos atípicos o lesiones generalizadas⁹.

Debido a la falta de claridad de la patogenia, ninguna medida demostró ser efectiva en el tratamiento de estas lesiones, las cuales pueden persistir indefinidamente o involucionar de forma espontánea^{4,11,14}.

Bulla *Diabeticorum*

Son ampollas espontáneas, no inflamatorias, localizadas principalmente en el dorso de los pies y las piernas⁸, autolimitadas en un lapso de 2-6 semanas. La presentan entre el 0,4 y 2% de los pacientes con DM a lo largo del curso de la enfermedad; son más frecuentes en hombres y en DM1⁸. Su fisiopatología es incierta, y cumplen un rol importante la vasculopatía y la neuropatía². No

está claro que el control glucémico afecte, sin embargo en una gran serie de casos se observaron más comúnmente hipoglucemias o una marcada variabilidad glucémica en el momento de aparición de las lesiones¹.

Se plantea realizar diagnóstico diferencial con ampolla por edema, penfigoide ampollar⁸, epidermolísis bullosa y porfiria cutánea tarda (excluidas mediante técnicas de inmunohistoquímica)⁵. Considerar el pénfigo ampollar que se ha incrementado dramáticamente en los últimos años relacionados con el uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), confiriendo el doble de riesgo para su aparición^{15,16}, y también puede ser un síndrome paraneoplásico en pacientes de mayor edad.

Granuloma anular

El granuloma anular (GA) es una enfermedad benigna e idiopática de la piel, caracterizada por placas o pápulas de distribución anular con un centro de piel normal o levemente deprimido¹⁷. Su prevalencia es de 0,1-0,4%¹⁸. Su etiología es desconocida y se observa asociación con algunas enfermedades sistémicas. Aunque existen resultados controversiales, los estudios actuales muestran que el GA es más frecuente en personas con DM, dislipidemia y enfermedades autoinmunes, sin relación con neoplasias hematológicas^{5,19}. La DM está presente en el 0,5-10% de los pacientes e incluso puede precederla⁵. La lesión típica presenta bordes de 1 o 2 mm, eritematosos, amarillentos oscuros, azulados o del color de la piel circundantes. Los subtipos clínicos son la forma localizada, generalizada, subcutánea, perforante y en parches²⁰. La forma localizada se presenta en el 75% de los casos, es más común en mujeres, con una relación mujer/hombre de 2:1, menores de 30 años. La forma generalizada representa el 15% de los casos, es ligeramente más prevalente en hombres y con pico bimodal en la edad de presentación: uno en la primera década de la vida y otro entre la cuarta y sexta década²¹.

La forma localizada es generalmente autolimitada, afecta principalmente las extremidades distalmente y no se asocia a enfermedades sistémicas. Cuando aparecen 10 o más lesiones se define como forma generalizada, con compromiso simétrico de tronco, extremidades y cuello, la cual posee escasa respuesta al tratamiento con tendencia a cronificarse y persistir durante décadas. Histológicamente muestra granulomas linfocíticos periféricos, un centro necrótico con fibras

de colágeno y el característico depósito de mucina lo que permite diferenciarlo de la sarcoidosis o necrobiosis lipoídica^{6,8}.

El tratamiento puede dividirse en local o sistémico. A nivel local, las cremas o inyecciones intralesionales con corticoides constituyen la primera línea de tratamiento. Pueden emplearse cremas de pimecrolimus 1% o tacrolimus 0,1%. La criocirugía o terapias con láser también pueden ser opciones para las formas localizadas.

Las formas generalizadas suelen requerir tratamiento con fototerapia y se observa remisión entre el 50-70% de los casos. Las drogas más usadas son: hidroxiquina o cloroquina por 3 a 6 meses, éster ácido fumárico, agentes biológicos como adalimumab, y con menos efectividad, dapsona, doxiciclina e isotreonina entre otros tratamientos⁸.

Acantosis nigricans

La acantosis *nigricans* es una condición de la piel en la que se observa una hiperpigmentación simétrica con textura aterciopelada de los pliegues de la piel, de color café a grisáceo-negruzco³. Se localiza principalmente en el pliegue posterolateral del cuello, axilas, ingle, dorso de los dedos y la boca²². La prevalencia varía de 7-74% según la edad, raza, grado de obesidad y enfermedades metabólicas²³. Diversos estudios muestran que es más frecuente en las mujeres¹. Con relación a la raza, se ha observado: 13% en personas de raza negra, 5% en hispanos y menos de 1% en blancos no hispanos³. Puede estar presente en un contexto benigno (asociada a la obesidad y sobre todo a DM2) o más raramente relacionada a un proceso maligno (como síndrome paraneoplásico).

Desde el punto fisiopatológico, se produce por una estimulación multifactorial de la proliferación de los queratinocitos y los fibroblastos, mediada principalmente por la excesiva unión de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1) a los receptores de dichas células. Es así que la hiperinsulinemia, asociada a la obesidad y la DM2 no solo activa directamente los receptores de IGF-1 en las células de la piel, sino que además aumenta el IGF-1 circulante al reducir los niveles de las proteínas ligadoras de IGF-1 e IGF-2 en la circulación²⁴. Histológicamente se caracteriza por un engrosamiento de la epidermis causado por un incremento de las células escamosas, con acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis. El color oscuro de la lesión se debe más a la hiperqueratosis que

al leve aumento de la pigmentación. En algunos casos puede hallarse un escaso infiltrado dérmico constituido por linfocitos, células plasmáticas y, ocasionalmente, neutrófilos²⁵.

El diagnóstico es clínico. Es importante tener en cuenta que puede haber otras causas de acantosis *nigricans* además de la obesidad y la DM2, como algunos fármacos: los corticoides sistémicos, el ácido nicotínico y los estrógenos (como el dietilestilbestrol). De manera muy poco frecuente, puede presentarse como síndrome paraneoplásico, de aparición brusca y diseminación rápida, con lesiones que tienden a ser más extensas, siendo común el compromiso de las mucosas y asociada a pérdida involuntaria del peso²⁵. Se asocia principalmente a cánceres intraabdominales, como el adenocarcinoma de estómago. El diagnóstico diferencial con otras patologías cutáneas debe hacerse principalmente con: *nevus* epidérmicos, melanocíticos, papilomatosis confluyente y reticulada, hemocromatosis, hiperpigmentación posinflamatoria, queratosis seborreicas y acrocordones.

El tratamiento debe dirigirse a la causa. Se observó mejoría con la disminución del peso en algunos pacientes obesos²⁶. Los medicamentos que mejoran la sensibilidad a la insulina teóricamente podrían tener algún efecto. Existen algunos reportes de resultados favorables con retinoides tópicos y orales, calcipotriol y láser²⁴.

Efectos adversos de los fármacos antidiabéticos en la piel

La DM tiene una prevalencia del 12,7% en Argentina²⁷, y aunque tiene complicaciones tanto agudas como crónicas, también pueden presentarse efectos adversos de las drogas con las que se la trata. Se hará una revisión de las manifestaciones cutáneas, tanto de las drogas hipoglucemiantes como de los dispositivos que se han incorporado en el tratamiento de la DM.

Las lesiones pueden ser locales o generales de acuerdo al tratamiento, y localizarse en cualquiera de las capas de la piel: epidermis, dermis e hipodermis²⁸, con consecuencias tanto en el control metabólico como en la morbilidad del paciente.

Se pueden observar reacciones locales (dermatitis de contacto, infecciones, cicatrices, lipodistrofia, etc) o generales (alérgicas, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedades autoinmunes con bullas). Los efectos adversos o secundarios se detallan a continuación con cada grupo o droga.

Hipoglucemiantes orales

- Biguanidas: metformina. Puede presentarse eritema, *rash*, urticaria, fotosensibilidad, lesiones psoriasiformes, vasculitis leucocitoclástica y síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, síndrome de origen idiosincrásico caracterizado por eosinofilia y síntomas sistémicos: *rash*, prurito generalizado, linfadenopatías)²⁹. Tratamiento: suspensión de la droga.

- Inhibidores de la alfa-glucosidasa: acarbosa. Muy rara vez presenta manifestaciones cutáneas. Se observó eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada aguda. Tratamiento: suspensión de la droga.

- Sulfonilureas de primera generación³⁰: tolbutamida, clorpropamida. Se asocian a exantema maculopapular, efecto tipo disulfiram, secundario a la ingesta con alcohol, eritema nodoso, eritema multiforme y urticaria. En la actualidad, estas manifestaciones no se observan por el no uso de estas drogas.

- Sulfonilureas de segunda generación: glibenclamida, gliclazida, glipizida. Pueden producir: fotosensibilidad, eritrodermia, *rash* maculopapular, dermatitis purpúrica pigmentada, síndrome de Stevens-Johnson. Tratamiento: suspensión de la droga.

- Sulfonilureas de tercera generación: glimepirida. Provoca lesiones liquenoides. Tratamiento: suspensión de la droga.

- Meglitinidas: repaglinida, nateglinida. Puede presentarse *rash* maculopapular. Tratamiento: suspensión de la droga.

- Tiazolidinedionas: pioglitazona, rosiglitazona. El edema es el principal efecto adverso cutáneo. Otras manifestaciones son: ampollas, erupciones en manos, tobillos y pies con edema, eritema, descamación. Tratamiento: suspensión de la droga.

- Inhibidores de la DPP-4: saxagliptina, vildagliptina, teneligliptina, linagliptina, sitagliptina. Con estas drogas se observa *rash* cutáneo, edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de hipersensibilidad, edema facial, prurito, hiperhidrosis (vildagliptina + sulfonilureas), penfigoide bulloso o penfigoide de membranas mucosas, de etiología autoinmune por autoanticuerpos contra los hemidesmosomas. Tratamiento: discontinuar la droga. En el caso de los penfigoides además de suspender la droga, se usan altas dosis de corticosteroides sistémicos, drogas inmunosupresoras (micofenolato, azatioprina, metotrexato), dapsona, doxicilina y plasmaféresis^{31,32}.

- Inhibidores de SGLT-2: empaglifozina, canaglifozina, dapaglifozina, ertuglifozina. Son poco frecuentes las manifestaciones cutáneas como efectos adversos. En zonas genitales los pacientes pueden presentar vulvovaginitis o balanopostitis (micóticas), es menos frecuente la gangrena de Fournier. También puede observarse *rash* cutáneo, hiperhidrosis, fotosensibilidad, estomatitis y herpes zóster. Tratamiento: suspender la droga^{33,34}.

Hipoglucemiantes subcutáneos no insulínicos

- Agonistas del receptor de GLP-1: exenatide, exenatide LP, liraglutide, dulaglutide, semaglutide, lixisenatide. Con mayor frecuencia se detectaron las siguientes lesiones: urticaria, infecciones en el sitio de inyección, anafilaxia, angioedema, dermatitis, hiperhidrosis, alopecia. Lixisenatide: reacción alérgica al metacresol. Tratamiento: suspensión de la droga.

- Insulinas³⁵: insulina corriente, NPH, análogos rápidos (lispro, glulisina, aspártica), análogos lentos (glargina, detemir, degludec), premezclas (lispro protamina + lispro y aspart protamina + aspart, en diferentes proporciones). Algunos de los principales efectos adversos son:

- Alergia, local o generalizada, aguda o por hipersensibilidad retardada, inmunomediada principalmente por IgE. Tratamiento: suspender o cambiar la insulina, desensibilización.

- Lipohipertrofia: sitios de consistencia elástica que comprometen la dermis con nódulos, con hipertrofia adipocitaria, debido probablemente a los efectos anabólicos de la insulina. La absorción en estos sitios es errática pues carecen de vasos e inervación, con las manifestaciones de hipo o hiperglucemias y mal control metabólico. Tratamiento: renovación de agujas, rotación de los sitios de colocación de la insulina; también requiere de un buen control metabólico.

- Lipoatrofia: con una baja incidencia (0,4 a 2,4%), se observaba más en usos de insulinas de otros orígenes por sus impurezas (bovina, porcina). Se presentan como zonas deprimidas y adelgazadas de la piel, con pérdida del tejido celular subcutáneo. Se hallaron mayormente en pacientes que usan análogos rápidos o insulina NPH. Su origen se sospecha que es autoinmune por el hallazgo de elevados títulos de anticuerpos anti-insulina, complemento e IgM. Tratamiento: cromoglicato de sodio tópico, corticosteroides sistémicos o tópicos, insulina cercana a la lesión (inyecciones o infusores continuos de insulina).

- Cicatrices en sitios de inyección. Queloides³⁶: crecimiento excesivo de fibras colágenas. Tratamiento: corticosteroides sistémicos o tópicos, inmunosupresores, tacrolimus, vitamina E, crioterapia, radioterapia, láser, interferón, fluoruracilo, plasma rico en plaquetas.

- Otros: infecciones (celulitis, abscesos), púrpuras, pápulas queratósicas, máculas hiperpigmentadas.

- Dispositivos médicos. Infusores continuos de insulina³⁷: se pueden observar lesiones propias de la insulina o de los sitios de inyección, como así también por los descartables del dispositivo (adhesivos, teflón, etc.), que principalmente son lesiones irritativas, dermatitis de contacto, alérgicas o infecciosas. Tratamiento: uso de elementos hipoalérgicos, antibióticos, jabones antibacteriales.

Por lo tanto, con el fin de dilucidar si las lesiones dermatológicas son propias de la DM o por las drogas, hay que evaluar el tipo de DM, el tiempo de evolución, el grado de control metabólico, el tiempo de aparición de las lesiones, si se correlacionan con el inicio del tratamiento, como así también sus asociaciones con otras drogas, otras comorbilidades y vía de administración de las mismas.

Complicaciones en músculo Sarcopenia y diabetes mellitus

Las enfermedades metabólicas y musculoesqueléticas aumentan a medida que la población envejece^{38,39} debido a una pérdida significativa de la masa muscular y un aumento en el porcentaje de la grasa corporal⁴⁰. La baja masa muscular y la adiposidad se asocian con una mayor incidencia de DM2^{41,42}. La sarcopenia se describe como la disminución de la masa y la función muscular^{43,44,45,46}, y es causa y consecuencia de la DM2. Se proponen varias definiciones y criterios diagnósticos (Tabla 1).

La prevalencia de sarcopenia varía entre 10-40% en hombres y mujeres sanos, mayores de 60 años, según la definición utilizada y la población evaluada^{43,44}. Además del riesgo aumentado de sarcopenia en pacientes con DM2, los adultos mayores con sarcopenia tienen mayor riesgo de desarrollar DM2⁴¹. La obesidad asociada a baja masa muscular confiere un riesgo aún mayor de incidencia de DM2⁴⁵.

	Baja fuerza muscular	Baja masa muscular	Pobre rendimiento físico
EWGSOP	Fuerza de agarre manual <30 kg (hombres) <20 kg (mujeres)	MMA/altura ² <7,26 kg/m ² (hombres) <5,50 kg/m ² (mujeres) O masa del músculo esquelético/altura ² <8,87 kg/m ² (hombres) <6,42 kg/m ² (mujeres)	Velocidad de la marcha ≤0,8 m/s (recorrido de 4 m) o BCRF puntaje ≤ a 8 puntos
EWGSOP2	Fuerza de agarre manual <27 kg (hombres) <16 kg (mujeres) o tiempo para levantarse de una silla <15 s (5 subidas)	MMA <20 kg (hombres) <15 kg/m (mujeres) MMA/altura ² <7 kg/m ² (hombres) <6 kg/m ² (mujeres)	Velocidad de la marcha ≤0,8 m/s (recorrido de 4 m) o BCRF puntaje ≤ a 8 puntos o <i>up and go</i> cronometrado ≥20 s o caminata de 400 m ≥ 6 min o no completada
FNIH	Fuerza de agarre manual <26 kg (hombres) <16 kg (mujeres)	MMA/IMC <0,789 kg/IMC (hombres) <0,512 kg/IMC (mujeres)	-
IWGS	-	MMA/altura ² ≤7,23 kg/m ² (varones) ≤5,67 kg/m ² (mujeres)	Velocidad de la marcha <1m/s
AWGS	Fuerza de agarre manual <26 kg (hombres) <18 kg (mujeres)	MMA/altura ² ≤7 kg/m ² (varones) ≤5,67/5,4 m ² (mujeres)	Velocidad de la marcha ≤0,8 m/s (recorrido de 6 m)

Adaptada de Mesinovic et al. 2019⁶¹.

EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People (Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada); MMA: masa magra apendicular; BCRF: batería corta de rendimiento físico; FNIH: Foundation for the National Institutes of Health; IMC: índice de masa corporal; IWGS: International Working Group on Sarcopenia; AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia.

Tabla 1: Definiciones de sarcopenia.

Fisiopatología

Dentro de las causas endocrinas de la sarcopenia se encuentran la DM2⁴⁶ y el hipogonadismo⁴⁷, y luego otras como la inactividad física⁴⁸.

El músculo esquelético representa el 80% del aclaramiento de la glucosa durante condiciones euglucémicas e hiperinsulinémicas. En caso de sarcopenia, el déficit de la función muscular produce una captación alterada de la glucosa. La pérdida de fuerza y masa muscular (en contexto de un control glucémico deficiente) se relaciona con un aumento en la degradación y menor síntesis de proteínas^{49,50}. La DM2 se asocia con inflamación sistémica crónica de bajo grado^{51,52,53}. Los niveles de IL-6, TNF- α y proteína C reactiva (PCR)^{54,55} se relacionan con la adiposidad y la resistencia a la insulina⁵⁶, y se asocian negativamente con la masa y la fuerza muscular⁴⁶. El estrés oxidativo en DM2 puede provocar miopatía a través de la dislipidemia y la alteración del metabolismo de los lípidos, resistencia a la insulina, aumento de la glicación avanzada (*advanced glycation end products* -AGE-, productos finales de la glicación avanzada) y disfunción mitocondrial⁵⁷. Durante el envejecimiento hay aumento de la infiltración muscular por grasa ectópica que ha sido implicada en la resistencia a la insulina (IR)⁵⁸. Algunos pacientes no tienen exceso de peso, sin embargo, son los más insulino-pénicos, por eso es fundamental evaluar composición corporal y no solo peso.

El depósito de tejido graso ectópico intramuscular (*intermuscular adipose tissue*, IMAT) se asocia a un pobre control metabólico (alteración sensibilidad insulina) y afección muscular, y es predictor independiente de la disminución de la función física y el riesgo de caídas. Distintos autores sugieren que el IMAT puede aumentar la neuropatía periférica al incrementar las concentraciones localizadas de citoquinas TNF- α e IL-6, ocasionando disrupción de la homeostasis de las células nerviosas. Esta infiltración grasa afecta adicionalmente las propiedades elásticas del músculo esquelético^{59,60}.

Debido a las bases fisiopatológicas que comparten ambas patologías⁶¹, se halló que la neuropatía diabética aumenta la sarcopenia (el daño de la célula nerviosa disminuye la contractilidad muscular y produce atrofia muscular)^{62,63,64}. La retinopatía, al afectar la visión y por ende el equilibrio, contribuye a aumentar el riesgo de caídas. La retinopatía proliferativa se asocia a un aumento en la prevalencia de sarcopenia^{65,66}. Los pacientes con

nefropatía diabética presentan aumento de inflamación⁶⁷ con mayor pérdida de proteínas, reducida síntesis de vitamina D, disfunción mitocondrial y acidosis metabólica que contribuyen a la sarcopenia⁶⁷. A su vez, esta mayor prevalencia de sarcopenia se relaciona con aumento de albuminuria⁶⁴, severidad de la enfermedad renal y mortalidad⁶⁸.

Distintos estudios epidemiológicos no mostraron diferencias en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con DM2, con o sin sarcopenia⁶⁴. Sin embargo, un estudio encontró mayor prevalencia de ECV⁶⁹ en mujeres sarcopénicas, mientras que Murai et al. refirieron que la menor calidad muscular en pacientes con DM2 y más grasa visceral se asoció a mayor riesgo cardiovascular⁷⁰.

La enfermedad arterial periférica (EAP) se asoció con disminución de la fuerza muscular y de la velocidad de marcha en adultos mayores, comparados con controles sin EAP^{71,72}. La prevalencia de sarcopenia es más del doble en pacientes con pie diabético⁶⁴. La severidad y el porcentaje de amputación son mayores en comparación con pacientes sin sarcopenia⁶⁴.

Tratamiento y prevención de la diabetes mellitus tipo 2 y la sarcopenia

El principal tratamiento en DM y sarcopenia son las intervenciones en el estilo de vida a través de la actividad física y la educación nutricional⁵².

- Actividad física. Diversos autores comprobaron que los programas de resistencia de baja intensidad, 2-3 veces por semana, complementados con actividades aeróbicas diarias, mejoran el estado metabólico en DM y los índices en sarcopenia, con aumento de la masa y calidad muscular, además de la fuerza muscular^{73,74,75}. Es necesario que el entrenamiento incluya ejercicios de fuerza cortos con suficiente descanso⁷⁶.

- Educación nutricional. Múltiples estudios demostraron los beneficios de lograr un peso acorde al sexo, talla y estado físico, con una pérdida de peso gradual (5-8% del inicial) mediante la restricción calórica moderada para evitar la mayor pérdida de masa muscular (respecto de la masa grasa) que se produce con descensos abruptos en el peso. Se recomienda disminuir la grasa troncal y abdominal. Estos cambios mejoran ambas patologías. Se sugiere una ingesta de proteínas de entre 1-1,2 g/kg/día (puede variar considerando presencia de otras patologías agudas o crónicas) y la suplementación de micronutrientes:

- Creatina (5-20 g/día por períodos cortos): aumenta la masa magra y la fuerza muscular.
- β-hidroxi-β-metilbutirato (HMB): aumenta la síntesis proteica y atenúa el catabolismo proteico (3 g/día, no hay acuerdo de dosis).
- Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (2 g/día): efecto directo, síntesis proteica y mejor funcionamiento celular, aumento de sinapsis nerviosas y mayor contracción muscular.
- Vitamina D: aumenta y mejora la función de la célula beta del páncreas, y la sensibilidad a la insulina en el hígado, músculo y tejido adiposo; su déficit se asoció a baja fuerza muscular, aumento de

IMAT y adipogénesis (dosis: 800- 2000 UI/día)^{51,77}.

La DM2 se trata comúnmente con fármacos hipoglucemiantes, algunos de los cuales pueden influir en la masa muscular, pero sus efectos sobre la sarcopenia no son claros (Tabla 2)^{75,78}.

Posibles tratamientos farmacológicos para la sarcopenia en estudio son: testosterona gel, moduladores selectivos del receptor de andrógenos, antagonistas del receptor de activina tipo II B, bloqueantes de la miostatina, anamorelin (agonista receptor de ghrelina) y terapias alternativas (hierbas, acupuntura)^{51,62,77,73,79}.

Medicamentos	Peso corporal	Masa muscular
Metformina	Disminución	No claro
Sulfonilureas	Aumento/neutral	Disminución
Insulina	Aumento	Aumento/no claro
Inhibidores de DPP-4	Neutral	No claro
Inhibidores del cotransportador NA glu	Disminución	No claro
Tiazolidinedionas	Aumento	No claro
Agonistas del GLP-1	Disminución	No claro

Adaptada de Mesinovic et al. 2019¹⁵.

Tabla 2: Efectos directos de los medicamentos sobre el peso corporal y la masa muscular en diabetes mellitus tipo 2.

Amiotrofia diabética

Definida inicialmente por el neuropatólogo Bruns, en 1955 el neurólogo Garland fue quien estableció el nombre de “amiotrofia diabética” para describir una serie de casos. Si bien la desarrollaremos dentro de las patologías musculares, en realidad es una radiculoplexopatía lumbosacra. Parece afectar al 1% de las personas con DM⁸⁰.

Fisiopatología

No está clara. Posiblemente la hiperglucemia esté involucrada en el desarrollo de una microvasculitis e infiltración inflamatoria endoneural que causa isquemia demostrable en la biopsia de nervio⁸¹.

Cuadro clínico

El cuadro clínico típico comienza con dolor neuropático unilateral en el muslo o glúteo que puede extenderse al resto de la pierna. Posteriormente aparece atrofia, debilidad muscular y pérdida de reflejos. Se asocia a importante pérdida de peso. No es frecuente la pérdida de sensibilidad. Mayormente se observa en hombres, mayores de 50 años y con DM mal controlada, aunque también puede afectar a mujeres, más jóvenes y en estados prediabéticos o luego de correcciones bruscas de la glucemia. Si bien en general la afección

comienza de forma unilateral, luego de semanas o meses se torna bilateral. Los síntomas son progresivos durante varios meses, luego se estabilizan y pueden mejorar lentamente⁸². El cuadro clínico típico es el descrito anteriormente, pero pueden existir formas indoloras o formas de afectación del plexo cervical o torácico⁸³.

Diagnóstico diferencial⁸⁴

- Compresiones del plexo: de causa infecciosa o tumoral, principalmente en personas con importante pérdida de peso.
- Posradioterapia: en aquellos pacientes con antecedentes de la misma.
- Mononeuritis: causadas por enfermedades infecciosas o del tejido conectivo. Suelen estar asociadas también a pérdida sensorial, con una distribución nerviosa periférica específica.
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica: principalmente en las formas indoloras.
- Neuropatía diabética periférica: con la cual puede coexistir.

Diagnóstico^{85,86}

Se basa principalmente en la sospecha clínica porque no existe una prueba diagnóstica por excelencia. Los estudios complementarios pueden

utilizarse para excluir otras causas cuando hay sospecha.

- Estudios de laboratorio ante la sospecha de causas infecciosas o enfermedades del tejido conectivo: tomografía computarizada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM) de pelvis o columna lumbosacra.

- Para descartar lesiones compresivas: electromiograma. Se evidencia afectación parcheada generalizada (sensitiva, motora, nerviosa autónoma), potenciales de fibrilación, potenciales de unidad motora de duración prolongada y de gran amplitud⁸⁷.

- Examen del líquido cefalorraquídeo: ante la sospecha de enfermedades desmielinizantes o meningitis carcinomatosa.

Tratamiento

- Control del dolor: es fundamental ya que altera significativamente la calidad de vida; dependerá de la escala del dolor. Podrá requerirse paracetamol, amitriptilina, antidepresivos tricíclicos u opiáceos.

- Fisioterapia: en aquellos casos severos.

- Control glucémico: se deberá mejorar el control glucémico. Sin embargo, no hay evidencia concluyente sobre la necesidad inequívoca de insulina como tratamiento en pacientes tratados con fármacos no insulínicos⁷.

- Inmunosupresores: si bien se ha demostrado la presencia de vasculitis, no hay ensayos clínicos de calidad que evalúen la eficacia de los tratamientos inmunosupresores (glucocorticoides, ciclofosfamida o inmunoglobulina intravenosa)⁸⁸.

Como conclusión, si bien la amiotrofia de Bruns-Garland es una complicación poco frecuente, su diagnóstico se basa principalmente en la alta sospecha clínica y la instauración de tratamiento analgésico, el control glucémico y la fisioterapia de forma precoz para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Complicaciones en hueso y articulaciones

Hiperostosis esquelética idiopática difusa, hiperostosis anquilosante o enfermedad de Forestier

La hiperostosis esquelética idiopática difusa (*diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*, DISH) es una enfermedad sistémica formadora de hueso con, por lo menos, tres puentes óseos en la región anterolateral de la columna vertebral^{89,90}. La prevalencia en mayores de 50 años es del 25% en hombres y del 15% en mujeres⁹¹, mayor aún si se estudia con TC⁹². Existe una asociación entre

DISH y DM, hiperinsulinemia, obesidad, dislipidemia e hiperuricemia⁹³, calcificaciones aórtica y coronaria, y menor volumen pulmonar⁹⁴, pero el mecanismo de la enfermedad es incierto. Algunos posibles mecanismos son: estrés mecánico, factores tóxicos, vasculares y genéticos (gen de la cadena de colágeno alfa-1 -COL6A1- y gen del factor de crecimiento de fibroblastos 2 -FGF2-)^{93,94}. Cuando aumenta la grasa visceral, disminuye la adiponectina, con menor acción antiinflamatoria y aumento de formación ósea. Como resultado final del estrés mecánico, infecciones y alteración de barreras con inflamación, se produce proliferación de células mesenquimáticas y formación ósea⁹⁵. La localización más frecuente del DISH es la región anterolateral derecha de la columna torácica debido al efecto protector de la aorta descendente en el lado izquierdo⁹¹. Otras ubicaciones son: la región anterior de la columna cervical⁹⁶ y lumbar, codos, pies y tobillos^{90,97}.

En el DISH está relativamente preservado el espacio discal, las articulaciones apofisarias y sacroilíacas⁹⁴.

Actualmente se evalúan nuevos criterios para diagnosticar DISH en etapas tempranas⁹⁸. Generalmente los pacientes son asintomáticos y se diagnostica DISH casualmente en radiografías. Entre los síntomas se destacan: dolor torácico/lumbar crónico leve (estabilización de ligamentos espinales por anquilosis), rigidez (peor en la mañana y con clima frío); si hay compromiso cervical (C3-C5) con osteofitos grandes anteriores: dolor y rigidez, disfagia, estridor, disfonía y apnea del sueño. En el examen físico se detecta menor rango de movimiento de la columna y signos de mielopatía o estenosis espinal⁹⁰.

Los criterios diagnósticos clásicos de DISH⁹⁹ incluyen:

- Osificación (sindesmofitos no marginales) en tres niveles sucesivos (cuatro vértebras contiguas⁹⁰).

- Preservación de la altura del disco vertebral, sin cambios degenerativos vertebrales (a diferencia de la espondilosis degenerativa).

- Ausencia de anquilosis en la articulación facetaria y ausencia de erosión, esclerosis o fusión de la articulación sacro ilíaca (a diferencia de la espondilitis anquilosante).

Hay estudios cadavéricos que demuestran el ligamento longitudinal anterior presente en la línea media en niveles sin DISH y desplazado contralateralmente en niveles con DISH, pero morfológicamente normal, sin osificación¹⁰⁰. Las

radiografías de columna antero-posterior y lateral demuestran sindesmofitos no marginales que se proyectan de manera horizontal desde la vértebra formando anquilosis extraarticular (signo de la “cera de vela derretida”), a diferencia del signo de la “caña de bambú” de la espondilitis anquilosante (osificación intraarticular del espacio discal)⁹¹. Las fracturas pueden ser consecuencia de traumatismos menores y generar compromiso neurológico. En estos casos se complementará el estudio con TC y RNM¹⁰¹. Otras complicaciones son: osificación heterotópica luego de artroplastía total de cadera y mayor mortalidad después de traumatismo cervical en pacientes no operados versus operados^{90,101}. El tratamiento consiste en fisioterapia, analgésicos no esteroideos y bifosfonatos. La cirugía de descompresión y estabilización se indica en pacientes con fracturas, mielopatía cervical, estenosis lumbar, déficits neurológicos, infección o deformidades dolorosas^{90,101}.

Osteoporosis en diabetes mellitus tipo 1

El Panel del Consenso del *National Institute of Health* (NIH) definió la osteoporosis como “una enfermedad esquelética, caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone al paciente a un mayor riesgo de fractura”¹⁰².

Epidemiología

Independientemente de la edad, todos los pacientes con DM1 tienen significativamente incrementado el riesgo de sufrir osteoporosis¹⁰³, especialmente de cadera; las fracturas vertebrales parecen más frecuentes, aunque la evidencia es escasa¹⁰⁴.

En distintas bases se ha reportado: un 70% más de riesgo según datos del Registro Nacional de Hospitales en Dinamarca, 12 veces más (fracturas autoinformadas en las mujeres) en el *lowa Women's Health Study* en los Estados Unidos y riesgo de fractura de cualquier sitio 1,2 a 2,5 veces más alto en comparación con personas sin DM1¹⁰⁵. En un estudio diseñado para comparar la densidad mineral ósea (DMO) a lo largo de la vida en individuos con DM1 (5-71 años de edad) y controles sanos de la misma edad y sexo, la DMO de la columna lumbar fue similar para la misma edad y sexo, excepto en mujeres posmenopáusicas con DM1 que tenían inferior DMO en la columna lumbar, cuello femoral y cadera¹⁰⁶.

Los factores que se asocian a este aumento en la frecuencia de osteoporosis y fracturas en los pacientes con DM1 son: hiperglucemia sostenida y

presencia de complicaciones crónicas como retinopatía, nefropatía y enfermedad cardiovascular^{103,107}. Es importante destacar que las alteraciones de la DMO no explican en su totalidad el aumento del riesgo de fractura en pacientes con DM1¹⁰⁸.

Fisiopatología

En pacientes con DM1 se encuentra alterado el metabolismo óseo, con un desbalance a favor de la reabsorción. El déficit de insulina altera la función de los osteoclastos interfiriendo en su proliferación y maduración. La acción de la insulina en los osteoblastos estimula la mitosis, inhibe la apoptosis y previene los efectos deletéreos de la hiperglucemia sobre la formación ósea, incluso la terapia intensiva con insulina estabiliza la masa ósea en pacientes con DM1 al restaurar la actividad anabólica del hueso^{109,110}. La insulina actúa sobre los osteoblastos mediante tres vías de señalización:

- Inhibe la p27 (un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina) y favorece la proliferación.
- Activa la fosfatidilinositol 3-quinasa, que fosforila BAD (*Bcl-2-associated death promoter*, promotor de muerte asociado a BCL2), bloqueando su efecto proapoptótico.
- Estimula el IGFR-1 (receptor del factor de crecimiento similar a la insulina), lo que produce efectos anabólicos¹¹⁰.

La destrucción autoinmune de la célula beta pancreática produce déficit de insulina y de amilina. Esta última inhibe los osteoclastos y estimula los osteoblastos¹¹¹. La hiperglucemia favorece la glicación no enzimática de proteínas, fosfolípidos y ácidos nucleicos que conduce a la formación de AGE. Estos procesos provocan un entrecruzamiento del colágeno, que interrumpe la adhesión de los osteoblastos a la matriz extracelular y produce fragilidad ósea.

Estas alteraciones de la matriz extracelular también reducen la actividad de la fosfatasa alcalina (FA) en los osteoblastos maduros, lo que afecta la mineralización ósea. Los receptores de AGE (*receptor for advanced glycation end products*, RAGE) se expresan en células óseas y su estimulación impulsa la activación del factor nuclear kappa-B (NF-κB) en los osteoclastos, aumentando la producción de citoquinas y especies reactivas de oxígeno. Esto último estimula la osteoclastogénesis e impide la diferenciación de los osteoblastos¹¹⁰.

Por lo tanto, el déficit de insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina-1, junto con el aumento de la excreción urinaria de calcio y cito-

quinas inflamatorias son responsables de la baja DMO en pacientes con DM1¹¹².

Diagnóstico

La DMO es la mejor predictora individual del riesgo de fractura; su medición por absorciometría por rayos X dual (DEXA, *dual energy x-ray absorptiometry*) se recomienda en mujeres y hombres con alto riesgo de osteoporosis. La DM1 se asocia con riesgo elevado de fracturas, incluso en la población más joven (<50 años), sin embargo no existen pautas específicas sobre el cribado de DMO¹¹³. FRAX es una herramienta de evaluación del riesgo de fractura osteoporótica en individuos mayores de 40 años, diseñado para calcular el riesgo absoluto de fractura en los próximos 10 años a partir de factores de riesgo como la edad, sexo, índice de masa corporal, uso de esteroides, tabaquismo e ingesta de alcohol, con o sin la adición de DMO de cuello femoral. La Fundación Internacional de Osteoporosis (FIO) ha sugerido un umbral de tratamiento de la osteoporosis en *T-score* $\leq 2,0$ para pacientes con DM de 50 años o con factores de riesgo de fractura, mientras que es $\leq 2,5$ para otros individuos sin DM.

Tratamiento

Los fármacos antiosteoporóticos son tan eficaces en pacientes con DM1 como sin DM, aunque la evidencia es escasa. Un metanálisis de medicamentos antiosteoporóticos en pacientes con DM1 y DM2 indicó que la eficacia del alendronato, risedronato y raloxifeno para mejorar la DMO y la disminución de la tasa de fracturas es comparable entre individuos diabéticos y no diabéticos. Se debe tener precaución al usarlos en mujeres en edad reproductiva¹¹⁴.

Osteoporosis en diabetes mellitus tipo 2

La osteoporosis y la DM son problemas de salud mundial¹¹⁵. Sus prevalencias aumentan con la edad y pueden coexistir. En DM de mayor duración, mal control glucémico, presencia de complicaciones o raza caucásica, el riesgo de fracturas aumenta^{116,117}. La fractura por fragilidad es una complicación no clásica de la DM^{116,117,118,119}. El riesgo de fractura de cadera en hombres es de 2,8 y en mujeres de 2,1, y el riesgo es 1,2 veces mayor de otras fracturas, pero no para fracturas vertebrales^{117,118}.

Existe una interacción entre el metabolismo de la glucosa y la remodelación ósea por las osteocinas¹¹⁵. Puede encontrarse hueso con densidad normal alta, pero de baja resistencia por la alteración en su mi-

croarquitectura, grado de recambio y acumulación de lesiones¹¹⁵. La calidad del hueso trabecular y la porosidad del cortical¹¹⁹ conducen a un mayor riesgo de fractura^{114,117,119,120} por la acción de la IR, hiperinsulinemia, hiperglucemia, estrés oxidativo y los productos finales de glicación avanzada^{116,119}.

La obesidad¹²¹ puede asociar hipogonadismo e hipovitaminosis D^{115,116,114} que, junto con el incremento de esclerostina, conducen a reducir el recambio y alteran la formación de hueso^{116,119}. Además los pacientes presentan resistencia de osteoblastos al IGF-1 y menor formación, actividad, motilidad, dificultad para llegar y reparar microfracturas de los osteoclastos^{118,121}.

El diagnóstico de la osteoporosis en DM2 está subestimado por los criterios diagnósticos convencionales¹¹⁶. El riesgo de fractura con puntuación T < -2 con DM, equivale a puntuación T < -2,5, sin DM. FRAX no incluye DM2, ni considera causa secundaria de osteoporosis^{115,118,121}. Se sugiere para estimar el riesgo de fractura agregar 10 años a la edad o reemplazar artritis reumatoide por DM^{117,120}. El *Q Fracture Score*, que incorpora a la DM, está validada en Reino Unido.

La densitometría ósea (DO) evalúa la DMO en la columna lumbar y cadera, pero no la calidad ósea¹²⁰. La tomografía computada cuantitativa (TCC) mide la densidad ósea real en unidades Hounsfield sin referencia a otros tejidos. A diferencia de la DXA, evalúa el hueso trabecular y cortical¹¹⁷. El *National Bone Health Alliance* propuso diagnosticar, con parámetros de resistencia ósea, cambios en la microestructura trabecular o la porosidad del hueso cortical¹²⁰. Los marcadores de remodelado óseo suelen estar disminuidos^{115,117}. La puntuación del hueso trabecular y los marcadores de remodelado óseo requieren mayor evidencia para ser herramienta diagnóstica^{117,118}. El valor de la esclerostina se correlaciona positivamente con la fractura por fragilidad^{117,118}.

Por otro lado, cabe destacar los efectos de los medicamentos para la DM sobre la DMO y el riesgo de fractura. Estudios experimentales y clínicos indicaron: metformina (efecto neutro o positivo)^{115,117,122}, tiazolidinedionas (densidad ósea reducida y mayor riesgo de fractura, más en mujeres)^{116,117,122}, sulfonilureas (neutro o positivo, mayor riesgo de fractura asociado a hipoglucemia)^{115,117,122}, IDPP-4, análogo de GLP-1 (neutro)^{115,117,122}, ISGLT-2 canagliflozina (negativo y riesgo de fractura de cadera)^{116,117,119,122}, insulina (neutro, riesgo de fractura asociado a hipoglucemia).

Asimismo, los pacientes con cirugía bariátrica, sobre todo con derivación biliopancreática, tienen mayor riesgo de fracturas¹¹⁶.

En relación al tratamiento, la alimentación y el ejercicio son la base de este en la DM y osteoporosis^{116,117}. Las guías internacionales recomiendan terapéutica para osteoporosis centrada en: antirresortivos o anabólicos, vitamina D, calcio, sin salvedad por DM^{116,117,120}. Se inicia el tratamiento farmacológico a partir de T score -2 en columna o cadera en DO¹¹⁷. Los bifosfonatos constituyen la primera línea. El denosumab se prefiere para pacientes mayores y/o con función renal alterada.

En conclusión, el diagnóstico de la osteoporosis en DM2 es un desafío. Debemos priorizar la prevención y el tratamiento de la fragilidad ósea, y los factores de riesgo modificables¹²¹.

Capsulitis adhesiva (hombro congelado)

La capsulitis adhesiva (CA) se define por una limitación de las amplitudes articulares pasivas, acompañada de dolor local. Puede diferenciarse en: primaria (no se encuentran predisponentes) o secundaria (factores predisponentes como DM, postraumático, enfermedades inflamatorias, entre otras)¹²³.

La incidencia de CA se ubica entre el 3 y el 5%, y se considera significativamente mayor en pacientes con DM, hasta un 30% asociada a síntomas más graves y resistencia al tratamiento.

Afecta con mayor frecuencia a pacientes de mediana edad, más a mujeres, y puede ocurrir bilateralmente¹²⁴. Un estudio realizado en Noruega en pacientes con DM1 de larga evolución evidenció una prevalencia del 59%¹²⁵. Los pacientes con DM tienen cuadros más floridos y con menor respuesta a terapias que aquellos sin DM¹²⁴. La fisiopatología no se comprende claramente, sin embargo se acepta que la fibrosis proliferativa resulta de la inflamación crónica. Hallazgos macroscópicos incluyen engrosamiento y congestión de la cápsula, con una apariencia inflamada. Microscópicamente, la cápsula afectada tiene un mayor número de fibroblastos, mastocitos, macrófagos y células T. La sinovitis se asocia con el aumento de factores de crecimiento, citoquinas inflamatorias e interleucinas. En DM se ha sugerido que concentraciones de glucosa sistémica más altas dan como resultado una glicosilación de tejidos, lo que resultaría en un aumento de las tasas de CA y otros trastornos de los tejidos blandos¹²⁴. El valor del control glucémico como factor de riesgo medido en hemoglobina glicosilada (HbA1C) es contro-

versial, existen evidencias a favor¹²⁶ y en contra¹²⁷; el tiempo de evolución de la DM se correlaciona con mayor riesgo de desarrollar esta entidad¹²⁶. En pacientes con DM la hiperlipemia se propone como factor de riesgo independiente para el desarrollo de CA, específicamente hipertrigliceridemia y lipoproteínas de baja densidad (LDL)^{128,129}.

Diagnóstico

A menudo se presenta con dolor debilitante, sin evento causal claro. El dolor puede originarse por actividades del día a día y movimientos bruscos que limitan el movimiento de la articulación. Los pacientes a menudo describen un dolor "desagradable" si su brazo se sacude o se tira en cualquier dirección. La condición puede dificultar dormir sobre el lado afectado. La CA es generalmente autolimitada y su evolución se divide en tres etapas: congelación (dolor y rango reducido de movimiento), congelado (predomina la rigidez) y descongelado (los síntomas se resuelven). El diagnóstico de CA es clínico y las imágenes, como radiografía o RNM, deben emplearse para descartar otras patologías del hombro¹²⁴.

Tratamiento

Al ser un cuadro autolimitado, en la mayoría de los pacientes el tratamiento suele ser escalonado y expectante. Según su evolución podría dividirse en quirúrgico y no quirúrgico.

La rehabilitación física juega un rol fundamental desde el primer momento, incluso en pacientes con DM^{130,131}. No hay evidencia de calidad que pueda recomendar un tratamiento sobre otro¹³². En cuanto al tratamiento sintomático, se pueden utilizar inyecciones de glucocorticoides (GT) intraarticulares, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y opioides según el cuadro y las características de cada paciente.

En cuanto a la población con DM, en un estudio randomizado sobre 57 pacientes no se encontraron diferencias significativas entre inyección de GT intraarticular (40 mg triamcinolona) versus AINEs (500 mg naproxeno cada 12 h)¹³³. Respecto del impacto en el control glucémico, el tratamiento con GT inyectable local si bien modificó la glucemia, se mostró seguro en pacientes compensados^{134,135}.

En pacientes no compensados metabólicamente, la terapia por onda de choque extracorpórea demostró ser efectiva versus la inyección local de GT¹³⁶.

No se recomienda la intervención quirúrgica temprana ya que no hay evidencia suficiente para

demostrar su superioridad a largo plazo sobre el tratamiento no quirúrgico (ya sea corticosteroides, fisioterapia o ambos)¹³⁷.

La resolución quirúrgica se reserva para cuadros prolongados que no responden a terapia local y ejercicios¹³⁷.

La liberación capsular artroscópica es una opción para aquellos que se han sometido a un tratamiento no quirúrgico fallido durante 6 meses.

Artritis reumatoidea y diabetes mellitus tipo 2

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune y crónica caracterizada por sinovitis con manifestaciones extraarticulares. Conduce a la destrucción articular, la pérdida de función y discapacidad. La inflamación crónica también tiene efectos sobre la salud cardiovascular¹³⁸. La mortalidad por ECV aumenta un 50% en pacientes con AR. Si una persona tiene AR y DM2, el riesgo aumenta 2,6 veces respecto de la población general¹³⁹.

La IR juega un rol clave en la asociación de ambas entidades. La prevalencia de IR es mayor en personas con AR (58%) en comparación con las normales (19%)¹⁴⁰. La hiperglucemia, a través de los AGE, puede dañar proteínas estructurales como el colágeno. También pueden acumularse en las articulaciones y causar fragilidad ósea, rigidez del cartílago y dolor¹⁴¹. El dolor en la AR aumenta el riesgo de inactividad física, que es uno de los factores de riesgo de desarrollo de DM2¹⁴². Además, debe contemplarse la acción hiperglucemiante de algunos fármacos utilizados en el control de las enfermedades reumáticas:

- Metotrexato. En pacientes con AR disminuye el riesgo de hipertensión, DM2 y ECV. En personas con DM reduce la HbA1c mediante la activación de AMPK (*adenin monophosphate activated protein kinase*)¹⁴³.

- Hidroxicloroquina/inhibidores del TNF. Mostraron menor riesgo de DM en comparación con otros agentes no biológicos (aunque la asociación no tuvo significancia estadística). La hidroxicloroquina demostró efecto beneficioso sobre la HbA1c¹⁴⁴.

- Glucocorticoides. El riesgo de DM aumenta en relación a la dosis. Se desconoce el efecto de alternativas como inyecciones intraarticulares¹⁴⁵.

- Tocilizumab. Manifestaciones extraarticulares como fatiga, depresión y anemia (relacionadas con la IL-6) sugieren el uso preferencial ante un patrón sistémico de AR. Además, el manejo de comorbilidades como la ECV y la DM2 se ve favorecido con el bloqueo de IL-6¹⁴⁶.

- Anakinra (no disponible en Argentina). Un estudio mostró reducción significativa de la HbA1c (diferencia de 0,93% entre grupos), lo que indujo la interrupción del mismo. El beneficio estuvo presente 39 semanas después de la interrupción, sugiriendo mejora de la secreción de insulina¹⁴⁷.

- Inhibidores de JAK. La inhibición de la señal JAK/STAT demostró gran eficacia en el tratamiento de la AR, incluso investigaciones sostienen además cierto beneficio en obesidad, DM y en nefropatía diabética¹⁴⁸.

- Intervenciones nutricionales:

- Restricción de sodio: disminuye la respuesta proinflamatoria¹⁴⁹.

- Suplementación con antioxidantes, vitamina K o selenio: sin efecto sobre los resultados de la AR¹⁴⁹.

- Ayuno/restricción calórica: mejoras en evaluaciones generales. Evidencia contradictoria sobre los marcadores de inflamación¹⁴⁹.

- Dietas vegetarianas/veganas: reducen el riesgo de DM. En algunos casos, en el *Disease Activity Score 28* (DAS28), estas dietas mejoraron la rigidez matutina, la PCR y factor reumatoide¹⁴⁹.

- Dieta de eliminación (lácteos, huevos, carne, pescado, azúcares refinados, trigo, maíz, frutos secos, cítricos y café): en ciertos casos, mejora el número de articulaciones dolorosas y en biomarcadores inflamatorios¹⁴⁹.

- Dieta mediterránea: mejoras en medidas subjetivas. Los resultados en parámetros objetivos no fueron universales^{149,150}.

- Ácidos grasos omega 3: dosis altas reducen el requerimiento de analgésicos^{149,150}.

- Vitamina D: rol en la prevención de la AR en personas en riesgo. Mejoría de los síntomas en pacientes con AR y deficiencia de vitamina D. La suplementación fue más beneficiosa con niveles séricos más bajos y más eficaz con dosis semanales^{138,149}.

- Aplicaciones móviles. La autogestión es uno de los usos más valiosos en AR. La evidencia aún es limitada¹⁵¹.

CONCLUSIONES

Podemos afirmar que estas complicaciones frecuentes, que alteran la calidad de vida de los pacientes con DM, pueden diagnosticarse de forma temprana y con posibilidades terapéuticas variadas que detengan su evolución en la mayoría de los casos. Para que esto ocurra, deben reconocerse los signos clínicos que son diferenciales en cada una de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bustan RS, Wasim D, Yderstræde KB, Bygum A. Specific skin signs as a cutaneous marker of diabetes mellitus and the prediabetic state. A systematic review. *Dan Med J* 2017 Jan;64(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007053>.
- Mistry BD, Alavi A, Ali S, Mistry N. A systematic review of the relationship between glycemic control and necrobiosis lipoidica diabetorum in patients with diabetes mellitus. *International Journal of Dermatology* 2017;56:1319-27. doi: 10.1111/ijd.13610.
- Duff M, Demidova O, Blackburn S, Shubrook J. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Clin Diabetes* 2015 Jan;33(1):40-8.
- Svoboda SA, Shields BE. Cutaneous manifestations of nutritional excess: pathophysiologic effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the skin. *Cutis* 2021;107. doi: 10.12788/cutis.0173.
- Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: a review. *Am J Clin Dermatol* 2017 Aug;18(4):541-53.
- Lepe K, Riley CA, Salazar FJ. *Necrobiosis lipoidica*. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Erfurt-Berge C, Heusinger V, Reinboldt-Jockenhöfer F, Dissemond J, Renner R. Comorbidity and therapeutic approaches in patients with necrobiosis lipoidica. *Dermatology* 2021;1-8. doi: 10.1159/000514687.
- Hines A, Alavi A, Davis MDP. Cutaneous manifestations of diabetes. *Med Clin North Am* 2021 Jul;105(4):681-97.
- Crizón-Díaz DP, Morales-Cardona CA. Manifestaciones dermatológicas de la diabetes: clasificación y diagnóstico. *Iatreia* 2020;33:239-50. doi: 10.17533/udea.iatreia.58.
- Parra CA. Transepithelial elimination in necrobiosis lipoidica. *British Journal of Dermatology* 1977;96:83-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb05191.x.
- Pal RS, Wal P, Pal Y, Wal A. Recent insights on diabetic dermopathy. *The Open Dermatology Journal* 2019;13:8-12. doi: 10.2174/1874372201913010008.
- Karadag AS, Ozlu E, Lavery MJ. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018 Jan;36(1):89-93.
- Ayhan E, Arac E. Is diabetic dermopathy related with microangiopathic complications? *Ann Med Res* 2019;26(8):1445-8.
- Naik PP, Farrukh SN. Clinical significance of diabetic dermopathy. *Diabetes Metab Syndr* 2020 Dec 8;13:4823-7.
- Gravani A, Gaitanis G, Tsironi T, Tigas S, Bassukas ID. Changing prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid: it is the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 Dec;32(12):e438-9.
- Fania L, Di Zenzo G, Didona B, Pilla MA, Sobrino L, Panebianco A, et al. Increased prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid patients during the last decade. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 Apr;32(4):e153-4.
- Ran M, Wang Y. Generalized granuloma annulare associated with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2016 Sep 8;375(10):e21.
- Almazan E, Roh YS, Belzberg M, Qin CX, Williams K, Choi J, et al. Comorbidities associated with granuloma annulare. A cross-sectional, case-control study. *Medicines (Basel)* 2020 Aug 28;7(9). doi: 10.3390/medicines7090053.
- Barbieri JS, Rosenbach M, Rodríguez O, Margolis DJ. Association of granuloma annulare with type 2 diabetes, hyperlipidemia, autoimmune disorders, and hematologic malignant neoplasms. *JAMA Dermatol* 2021 Jul 1;157(7):817-23.
- Agrawal P, Pursnani N, Jose R, Farooqui M. Granuloma annulare: a rare dermatological manifestation of diabetes mellitus. *J Family Med Prim Care* 2019 Oct;8(10):3419-21.
- Wang J, Khachemoune A. Granuloma annulare: a focused review of therapeutic options. *Am J Clin Dermatol* 2018 Jun;19(3):333-44.
- González L, Peñaranda E. Acanthosis nigricans: dos presentaciones de una misma enfermedad. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2010;18: 248-50.23. Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J* 2014 Jul;5(3):239-49.
- Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J* 2014 Jul;5(3):239-49.
- Das A, Datta D, Kassir M, Wollina U, Galadari H, Lotti T, et al. Acanthosis nigricans: a review. *J Cosmet Dermatol* 2020 Aug;19(8):1857-65.
- Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J* 2008 Sep 15;14(9):2.
- Barbato MT, Criado PR, da Silva AK, Averbeck E, Guérine MB, de Sá NB. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2012;87:97-104. doi: 10.1590/s0365-05962012000100012.
- Generator M. Vista de Cuarta Encuesta nacional de factores de riesgo. Visión nefrológica de los principales resultados. Disponible en: www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/498/964.
- Marmur ES, Pasternack FR, Varghese MC. Dermatological complications of diabetes mellitus. Allergy to insulin and oral Agents. *Principles of Diabetes Mellitus* 2004; 473-490.
- Voore P, Odigwe C, Mirrakhimov AE, Rifai D, Iroegbu NA. DRESS syndrome following metformin administration: a case report and review of the literatura. *American Journal of Therapeutics* 2016;23: e1970-3. doi: 10.1097/mjt.0000000000000292.
- Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* 2015 Aug 12;11(4):840-8.
- Patel PM, Jones VA, Kridin K, Amber KT. The role of dipeptidyl peptidase-4 in cutaneous disease. *Experimental Dermatology* 2021;30:304-18. doi: 10.1111/exd.14228.
- Yang W, Cai X, Zhang S, Han X, Ji L. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment and the risk of bullous pemphigoid and skin-related adverse events. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2021 Mar;37(3):e3391.
- Raschi E, Parisotto M, Forcesi E, La Placa M, Marchesini G, De Ponti F, et al. Adverse events with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. A global analysis of international spontaneous reporting systems. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2017;27:1098-107. doi: 10.1016/j.numecd.2017.10.008.
- Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013 Sep;27(5):479-84.
- Jedlowski PM, Te CH, Segal RJ, Fazel MT. Cutaneous adverse effects of diabetes mellitus medications and medical devices: a review. *Am J Clin Dermatol* 2019 Feb;20(1):97-114.
- Betarbet U, Blalock TW. Keloids: a review of etiology, prevention, and treatment. *J Clin Aesthet Dermatol* 2020 Feb;13(2):33-43.
- Sabban EN, Margossian M. Cutaneous manifestations induced by antidiabetic treatment. *Cutaneous Manifestations of Diabetes* 2018:137-137. doi: 10.5005/jp/books/13050_10.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018 Apr;138:271-81.
- Briggs AM, Woolf AD, Dreinhöfer K, Homb N, Hoy DG, Kopansky-Giles D, et al. Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2018 May 1;96(5):366-8.
- St-Onge MP, Gallagher D. Body composition changes with aging: the cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutrition* 2010 Feb;26(2):152-5.
- Hong S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Shin H, Ryu S. Relative muscle mass and the risk of incident type 2 diabetes: A cohort study. *PLoS One* 2017 Nov 30;12(11):e0188650.
- Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005 Mar;81(3):555-63.

43. Mayhew AJ, Amog K, Phillips S, Parise G. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing* 2019;48(1):48-56.
44. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larjani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord* 2017 May 16;16:21.
45. Son JW, Lee SS, Kim SR, Yoo SJ, Cha BY, Son HY, et al. Low muscle mass and risk of type 2 diabetes in middle-aged and older adults: findings from the KoGES. *Diabetologia* 2017 May;60(5):865-72.
46. Morley JE, Malmstrom TK, Rodríguez-Mañas L, Sinclair AJ. Frailty, sarcopenia and diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association* 2014;15:853-9. doi: 10.1016/j.jamda.2014.10.001.
47. La Colla A, Pronsato L, Milanese L, Vasconsuelo A. 17 β -Estradiol and testosterone in sarcopenia: role of satellite cells. *Ageing Res Rev* 2015 Nov;24(Pt B):166-77.
48. Tamaki T, Hirata M, Uchiyama Y. Qualitative alteration of peripheral motor system begins prior to appearance of typical sarcopenia syndrome in middle-aged rats. *Front Aging Neurosci* 2014 Oct 30;6:296.
49. Russell ST, Rajani S, Dhadda RS, Tisdale MJ. Mechanism of induction of muscle protein loss by hyperglycaemia. *Exp Cell Res* 2009 Jan 1;315(1):16-25.
50. de Rekeneire N, Peila R, Ding J, Colbert LH, Visser M, Shorr RI, et al. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1902-8.
51. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, Scott D. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019 Jul 8;12:1057-72.
52. Rendón-Rodríguez R. El papel de la nutrición en la prevención y manejo de la sarcopenia en el adulto mayor. *Nutrición Clínica en Medicina* 2018;12(1):23-36.
53. Casals-Vázquez C, Suárez-Cadenas E, Carvajal FME, Trujillo MPA, Arcos MJ, Sánchez MÁV. Relación entre calidad de vida, actividad física, alimentación y control glucémico con la sarcopenia de adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2. *Nutrición Hospitalaria* 2017. doi: 10.20960/nh.1070.
54. Goyal R, Faizy AF, Siddiqui SS, Singhai M. Evaluation of TNF- α and IL-6 levels in obese and non-obese diabetics: pre- and postinsulin effects. *N Am J Med Sci* 2012 Apr;4(4):180-4.
55. King DE, Mainous AG, Buchanan TA, Pearson WS. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003 May;26(5):1535-9.
56. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Antonio Tataranni P, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obesity Research* 2001;9:414-7. doi: 10.1038/oby.2001.54.
57. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress. A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2016 Sep 1;24(5):547-53.
58. Miljkovic I, Kuipers AL, Cauley JA, Prasad T, Lee CG, Ensrud KE, et al. Greater skeletal muscle fat infiltration is associated with higher all-cause and cardiovascular mortality in older men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2015;70:1133-40. doi: 10.1093/geron/glv027.
59. Lee J, Hong YP, Shin HJ, Lee W. Associations of sarcopenia and sarcopenic obesity with metabolic syndrome considering both muscle mass and muscle strength. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 2015;49:35-44. doi: 10.3961/jpmp.15.055.
60. Boettcher M, Machann J, Stefan N, Thamer C, Häring HU, Claussen CD, et al. Intermuscular adipose tissue (IMAT): association with other adipose tissue compartments and insulin sensitivity. *J Magn Reson Imaging* 2009 Jun;29(6):1340-5.
61. Navarrete-Reyes AP, Avila-Funes JA. Diabetes mellitus and the syndrome of frailty in the elderly. *Rev Invest Clin* 2010 Jul;62(4):327-32.
62. Ali S, García JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. *Gerontology* 2014;60(4):294-305.
63. Nomura T, Ishiguro T, Ohira M, Ikeda Y. Diabetic polyneuropathy is a risk factor for decline of lower extremity strength in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2018 Jan;9(1):186-92.
64. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Nutrients* 2021 Jan 9;13(1). doi: 10.3390/nu13010183.
65. Gupta P, Aravindhan A, Gand ATL, Man REK, Fenwick EK, Mitchell P, et al. Association between the severity of diabetic retinopathy and falls in an Asian population with diabetes: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *JAMA Ophthalmol* 2017 Dec 1;135(12):1410-6.
66. Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M, Minami I, et al. Association of diabetic retinopathy with both sarcopenia and muscle quality in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017 May 27;5(1):e000404.
67. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014 Sep;10(9):504-16.
68. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015;30:1718-25. doi: 10.1093/ndt/gfv133.
69. Ida S, Kaneko R, Nagata H, Noguchi Y, Araki Y, Nakai M, et al. Association between sarcopenia and sleep disorder in older patients with diabetes. *Geriatr Gerontol Int* 2019 May;19(5):399-403.
70. Murai J, Nishizawa H, Otsuka A, Fukuda S, Tanaka Y, Nagao H, et al. Low muscle quality in Japanese type 2 diabetic patients with visceral fat accumulation. *Cardiovasc Diabetol* 2018 Aug 4;17(1):112.
71. McDermott MM, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Liu K, Pearce WH, et al. Leg strength in peripheral arterial disease: associations with disease severity and lower-extremity performance. *J Vasc Surg* 2004 Mar;39(3):523-30.
72. Dziubek W, Bulinska K, Stefanska M, Wozniowski M, Kropielnicka K, Jasinski T, et al. Peripheral arterial disease decreases muscle torque and functional walking capacity in elderly. *Maturitas* 2015;81:480-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.06.001.
73. Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and sarcopenic obesity: pathogenesis, diagnosis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology* 2020;11. doi: 10.3389/fendo.2020.00568.
74. Scott D, Courten B, Ebeling PR. Sarcopenia: a potential cause and consequence of type 2 diabetes in Australia's ageing population? *Medical Journal of Australia* 2016;205: 329-33. doi: 10.5694/mja16.00446.
75. Cui M, Gang X, Wang G, Xiao X, Li Z, Jiang Z, et al. A cross-sectional study. *Medicine* 2020;99: e18708. doi: 10.1097/md.00000000000018708.
76. Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, Durr AJ, Kunovac A, Hollander JM. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019 Feb 1;316(2):e268-85.
77. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Oct;10(5):956-61.
78. Garza-González EL, Gallegos-Flores EA, Gutiérrez JH, Flores-Monsivais JE, Nava González EJ. Biomarcadores moleculares en la predicción de sarcopenia. *Revista de Salud Pública y Nutrición* 2017;16: 23-32. doi: 10.29105/respyn16.1-4.

79. De Spiegeleer A, Beckwée D, Bautmans I, Petrovic M. Sarcopenia guidelines development group of the Belgian Society of Gerontology and Geriatrics (BSGG). Pharmacological interventions to improve muscle mass, muscle strength and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Drugs Aging* 2018 Aug;35(8):719-34.
80. Garland H. Diabetic amyotrophy. *BMJ* 1955;2:1287-90. doi: 10.1136/bmj.2.4951.1287.
81. Dyck PJB, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle & Nerve* 2002;25: 477-91. doi: 10.1002/mus.10080.
82. Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Diabetic Neuropathy Part 2. *Neurologic Clinics* 2013;31:447-62. doi: 10.1016/j.ncl.2013.02.003.
83. Garcés-Sánchez M, Laughlin RS, Dyck PJ, Engelstad JK, Norell JE, Dyck PJB. Painless diabetic motor neuropathy: a variant of diabetic lumbosacral radiculoplexus Neuropathy? *Annals of Neurology* 2011;69:1043-54. doi: 10.1002/ana.22334.
84. Glenn MD, Jabari D. Diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurol Clin* 2020 Aug;38(3):553-64.
85. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2011;27:620-8. doi: 10.1002/dmrr.1226.
86. Llewelyn D, Gareth Llewelyn J. Diabetic amyotrophy: a painful radiculoplexus neuropathy. *Practical Neurology* 2019;19: 164-7. doi: 10.1136/practneurol-2018-002105.
87. Laughlin RS, Dyck PJB. Electrodiagnostic testing in lumbosacral plexopathies. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 2013;24:93-105. doi: 10.1016/j.pmr.2012.08.014.
88. Chan YC, Lo YL, Chan ESY. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. doi: 10.1002/14651858.cd006521.pub4.
89. Nascimento FA, Gatto LAM, Lages RO, Neto HM, Demartini Z, Koppe GL. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A review. *Surg Neurol Int* 2014 Apr 16;5(Suppl 3):S122-5.
90. Woon C. DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). *Ortho Bullets*. Actualizado: 6/13/2021. Disponible en: <https://www.orthobullets.com/>.
91. Belanger TA, Rowe DE. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: musculoskeletal manifestations. *J Am Acad Orthop Surg* 2001 Jul;9(4):258-67.
92. Hirasawa A, Wakao N, Kamiya M, Takeuchi M, Kawanami K, Murotani K, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japan. The first report of measurement by CT and review of the literature. *J Orthop Sci* 2016 May;21(3):287-90.
93. Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol* 2013 Dec;9(12):741-50.
94. Kuperus JS, Mohamed Hoesein FA, de Jong PA, Verlaan JJ. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: etiology and clinical relevance. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2020;34:101527. doi: 10.1016/j.berh.2020.101527.
95. Mader R, Pappone N, Baraliakos X, Eshed I, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) and a possible inflammatory component. *Current Rheumatology Reports* 2021;23. doi: 10.1007/s11926-020-00972-x.
96. Bakker JT, Kuperus JS, Kuijff HJ, Oner FC, de Jong PA, Verlaan JJ. Morphological characteristics of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the cervical spine. *PLoS One* 2017 Nov 20;12(11):e0188414.
97. Garber EK, Silver S. Pedal manifestations of DISH. *Foot Ankle* 1982 Jul;3(1):12-6.
98. Kuperus JS, Oudkerk SF, Foppen W, Mohamed Hoesein FA, Gielis WP, Waalwijk J, et al. Criteria for early-phase diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: development and validation. *Radiology* 2019 May;291(2):420-6.
99. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology* 1975 Jun;115(3):513-24.
100. Kuperus JS, Smit EJM, Pouran B, van Hamersvelt RW, van Stralen M, Seevinck PR, et al. Anterior longitudinal ligament in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Ossified or displaced? *Journal of Orthopaedic Research* 2018;36:2491-6. Doi: 10.1002/jor.24020.
101. Luo TD, Varacallo M. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
102. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consensus Statement*. 2000;17(1):1-45.
103. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span. A population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care* 2015;38:1913-20. doi: 10.2337/dc15-0783.
104. Starup-Linde J, Hyggum K, Harsløf T, Langdahl B. Type 1 diabetes and bone fragility: links and risks. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2019;12:2539-47. doi: 10.2147/dmso.s191091.
105. Weber DR, Schwartz G. Epidemiology of skeletal health in type 1 diabetes. *Current Osteoporosis Reports* 2016;14:327-36. doi: 10.1007/s11914-016-0333-0.
106. Halper-Stromberg E, Gallo T, Champakanath A, Taki I, Rewers M, Snell-Bergeon J, et al. Bone mineral density across the lifespan in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Mar 1;105(3). doi: 10.1210/clinem/dgz153.
107. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, Shepelkevich AP, Zhurava IV, Korolenko GG, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013 Jun;36(6):1635-40.
108. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes. A meta-analysis. *Osteoporosis International* 2007;18: 427-44. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4.
109. Pastor MMC, Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo MD, García-Cervigón A. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporosis International* 2000;11:455-9. doi: 10.1007/s001980070114.
110. Romero-Díaz C, Duarte-Montero D, Gutiérrez-Romero SA, Mendivil CO. Diabetes and bone fragility. *Diabetes Ther* 2021 Jan;12(1):71-86.
111. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, Davicco MJ, Coxam V, Young A, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Bone and Mineral Research* 2001;16:958-65. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.5.958.
112. Kaur H, Joshee P, Franquemont S, Baumgartner A, Thurston J, Pyle L, et al. Bone mineral content and bone density is lower in adolescents with type 1 diabetes: A brief report from the RESISTANT and EMERALD studies. *J Diabetes Complications* 2018 Oct;32(10):931-3.
113. Shah VN, Carpenter RD, Ferguson VL, Schwartz AV. Bone health in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018 Aug;25(4):231-6.
114. Palui R, Pramanik S, Mondal S, Ray S. Critical review of bone health, fracture risk and management of bone fragility in diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2021 Jun 15;12(6):706-29.
115. Anastasilakis AD, Tsourdi E, Tabacco G, Naciu AM, Napoli N, Vescini F, et al. The impact of antiosteoporotic drugs on glucose metabolism and fracture risk in diabetes: good or bad news? *J Clin Med Res* 2021 Mar 2;10(5). doi: 10.3390/jcm10050996.
116. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morgantein D, Goulis DG. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 Oct 1;102(10):3621-34.

117. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* 2018 Dec;29(12):2585-96.
118. Botella-Martinez S, Varo-Cenarruzabeitia N, Escalada San Martin J, Calleja-Canelas A. The diabetic paradox: Bone mineral density and fracture in type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2016 Nov;63(9):495-501.
119. Sealand R, Razavi C, Adler RA. Diabetes mellitus and osteoporosis. *Curr Diab Rep* 2013 Jun;13(3):411-8.
120. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia* 2017 Jul;60(7):1163-9.
121. Walsh JS, Vilaca T. Obesity, Type 2 diabetes and bone in adults. *Calcified Tissue International* 2017;100:528-35. doi: 10.1007/s00223-016-0229-0.
122. Chandran M. Diabetes drug effects on the skeleton. *Calcified Tissue International*. 2017;100:133-49. doi: 10.1007/s00223-016-0203-x.
123. Ortiz-Lucas M, Hijazo-Larrosa S, Estébanez-De Miguel E. Capsulitis adhesiva del hombro: una revisión sistemática. *Fisioter (Madr, Ed, impresa)* 2010 Sep;32(5):229-35.
124. Whelton C, Peach CA. Review of diabetic frozen shoulder. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2018 Apr;28(3):363-71.
125. Juel NG, Brox JI, Brunborg C, Holte KB, Berg TJ. Very high prevalence of frozen shoulder in patients with type 1 diabetes of ≥ 45 years' duration: the Dialong Shoulder Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2017 Aug;98(8):1551-9.
126. Chan JH, Ho BS, Alvi HM, Saltzman MD, Marra G. The relationship between the incidence of adhesive capsulitis and hemoglobin A. *J Shoulder Elbow Surg* 2017 Oct;26(10):1834-7.
127. Yian EH, Contreras R, Sodi JF. Effects of glycemic control on prevalence of diabetic frozen shoulder. *J Bone Joint Surg Am* 2012 May 16;94(10):919-23.
128. Park HB, Gwark JY, Jung J. What serum lipid abnormalities are associated with adhesive capsulitis accompanied by diabetes? *Clin Orthop Relat Res* 2018 Nov;476(11):2231-7.
129. Lo SF, Chu SW, Muo CH, Meng NH, Chou LW, Huang WC, et al. Diabetes mellitus and accompanying hyperlipidemia are independent risk factors for adhesive capsulitis: a nationwide population-based cohort study (version 2). *Rheumatol Int* 2014 Jan;34(1):67-74.
130. Alsubheen SA, Nazari G, Bobos P, MacDermid JC, Overend TJ, Faber K. Effectiveness of nonsurgical interventions for managing adhesive capsulitis in patients with diabetes: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2019 Feb;100(2):350-65.
131. Mueller MJ, Sorensen CJ, McGill JB, Clark BR, Lang CE, Chen L, et al. Effect of a shoulder movement intervention on joint mobility, pain, and disability in people with diabetes: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2018 Sep 1;98(9):745-53.
132. Maund E, Craig D, Suekarran S, Neilson A, Wright K, Brealey S, et al. Management of frozen shoulder: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2012;16(11):1-264.
133. Dehghan A, Pishgooei N, Salami MA, Zarch SMM, Nafisi-Moghadam R, Rahimpour S, et al. Comparison between NSAID and intra-articular corticosteroid injection in frozen shoulder of diabetic patients; a randomized clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013 Feb;121(2):75-9.
134. Akin-Takmaz S, Babaoglu G, Basar H, Baltacı B. Evaluation of the effects of intraarticular glucocorticoid injections on blood glucose levels in diabetes mellitus and nondiabetes mellitus patients with adhesive capsulitis of the shoulder. *Niger J Clin Pract* 2021 Feb;24(2):277-81.
135. Moon HJ, Choi KH, Lee SI, Lee OJ, Shin JW, Kim TW. Changes in blood glucose and cortisol levels after epidural or shoulder intra-articular glucocorticoid injections in diabetic or nondiabetic patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2014 May;93(5):372-8.
136. El Naggar TEDM, Maaty AIE, Mohamed AE. Effectiveness of radial extracorporeal shock-wave therapy versus ultrasound-guided low-dose intra-articular steroid injection in improving shoulder pain, function, and range of motion in diabetic patients with shoulder adhesive capsulitis. *J Shoulder Elbow Surg* 2020 Jul;29(7):1300-9.
137. Yip M, Francis AM, Roberts T, Rokito A, Zuckerman JD, Virk MS. Treatment of adhesive capsulitis of the shoulder. *JBJS Reviews* 2018;6:e5-e5. doi: 10.2106/jbjs.rvw.1700165
138. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 2020 Jan;106(1):58-75.
139. Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G, Crowson C, Rollefstad S. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020 Jul;16(7):361-79.
140. Verma AK, Bhatt D, Goyal Y, Dev K, Beg MMA, Alsahl MA, et al. Association of rheumatoid arthritis with diabetic comorbidity: correlating accelerated insulin resistance to inflammatory responses in patients. *J Multidiscip Healthc* 2021 Apr 12;14:809-20.
141. Ghosal S, Ghosal A. Diabetes and musculoskeletal disorders: a review. *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control* 2020;7:63-71. doi: 10.15406/jdmdc.2020.07.00202.
142. Rehling T, Björkman ASD, Andersen MB, Ekholm O, Molsted S. Diabetes is associated with musculoskeletal pain, osteoarthritis, osteoporosis, and rheumatoid arthritis. *J Diabetes Res* 2019 Dec 6;2019:6324348.
143. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0235637. doi: 10.1371/journal.pone.0235637.
144. Lillegraven S, Greenberg JD, Reed GW, Saunders K, Curtis JR, Harrold L, et al. Immunosuppressive treatment and the risk of diabetes in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2019 Jan 23;14(1):e0210459.
145. Lillegraven S, Greenberg JD, Reed GW, Saunders K, Curtis JR, Harrold L, et al. Immunosuppressive treatment and the risk of diabetes in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2019 Jan 23;14(1):e0210459.
146. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:57-70.
147. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, Airò P, Battafarano N, Cantarini L, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK). A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med* 2019 Sep;16(9):e1002901.
148. Gurzov EN, Stanley WJ, Pappas EG, Thomas HE, Gough DJ. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes. *FEBS J* 2016 Aug;283(16):3002-15.
149. Philippou E, Petersson SD, Rodomar C, Nikiphorou E. Rheumatoid arthritis and dietary interventions: systematic review of clinical trials. *Nutr Rev* 2021 Mar 9;79(4):410-28.
150. Petersson S, Philippou E, Rodomar C, Nikiphorou E. The mediterranean diet, fish oil supplements and Rheumatoid arthritis outcomes: evidence from clinical trials. *Autoimmun Rev* 2018 Nov;17(11):1105-14.
151. Mollard E, Michaud K. Mobile Apps for rheumatoid arthritis: opportunities and challenges. *Rheum Dis Clin North Am* 2019 May;45(2):197-209.