ABORDAJE DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 ASOCIADA A SARCOPENIA: PAPEL DE LA EVOGLIPTINA

Dra. Adriana Costa e Forti

CRM-CE: 1.659

Dr. Joaquim Custódio Jr. CRM-BA: 16.564







Abordaje de la diabetes mellitus tipo 2 asociada a sarcopenia: papel de la EVOGLIPTINA



Dra. Adriana Costa e Forti CRM-CE: 1.659

- Endocrinóloga por la SBEM/AMB.
- Doctorado de Unifesp.
- Catedrática de Endocrinología, Facultad de Medicina, UFCeará.
- Miembro del Comité Brasileño de Guías de Diabetes.
- Miembro efectivo de la Academia de Medicina de Ceará.



Dr. Joaquim Custódio Jr. CRM-BA: 16.564

- Profesor adjunto y preceptor de Endocrinología en la UFBA.
- Presidente del Departamento de Dislipidemia de la SBEM.
- Miembro del comité editorial de las Guías Brasileñas de Diabetes.

Definición

En 2018, el Grupo de Trabajo Europeo en Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP) definió sarcopenia como la disminución de tres parámetros: fuerza muscular (evaluada por la fuerza de prensión manual), la cantidad/ calidad muscular o la función muscular (evaluada por la masa magra apendicular o la masa muscular esquelética) y el rendimiento físico (evaluado por la velocidad de la marcha o la batería de rendimiento físico) resultante del envejecimiento. Se trata de un trastorno músculo-esquelético progresivo y sistémico asociado a graves consecuencias, como fragilidad, caídas, fracturas, discapacidad física, enfermedades cardiacas y respiratorias, hipogonadismo, osteoporosis, cambios cognitivos, baja calidad de vida y aumento de la mortalidad.¹ La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha revelado como una de las principales afecciones asociadas a la aparición de sarcopenia en ancianos.²

Prevalencia de sarcopenia en personas con diabetes mellitus tipo 2

Los datos epidemiológicos demuestran una clara asociación entre la aparición de sarcopenia y el diagnóstico de DM2, en comparación con personas sin diabetes.^{3,4} Un metaanálisis que analizó, de manera agrupada, 1.832 individuos con DM2 y 4.694 controles sin DM mostró que la prevalencia de sarcopenia es un 55% mayor en personas con DM2 que en individuos sin diabetes (OR: 1,55; IC 95%: 1,25 a 1,91; p < 0,001).⁵

Existe una relación bidireccional entre sarcopenia y DM2, en la que una aumenta el riesgo de la otra y ambas conducen a deterioro funcional y discapacidad.⁶ La aparición de sarcopenia se asocia a un aumento de la tasa de mortalidad por DM2.⁷

De forma consistente, la prevalencia de sarcopenia aumenta con la edad en poblaciones de personas con DM2 (Tabla 1).8

En relación con la duración de la DM2, el estudio de Cui et al. mostró una prevalencia de sarcopenia de 27,6%, 21,8% y 52,6% para las personas con diabetes con hasta 10 años de duración de la enfermedad, entre 10 y 20 años y más de 20 años, respectivamente, mostrando el grupo de más de 20 años una prevalencia significativamente mayor que los otros dos grupos.8

Tabla 1. Prevalencia de sarcopenia en personas con DM2 por grupo de edad⁸

Grupo de edad	Prevalencia	
De 65 a 69 años	17,4%	
De 70 a 74 años	28,1%	
De 75 a 80 años	52,4%	
Más de 80 años	60%	

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la frecuencia de sarcopenia está relacionada con el control glicémico evaluado por HbA1c. La relación entre control glicémico y sarcopenia no puede descartarse por completo. De control glicémico y sarcopenia no puede descartarse por completo.

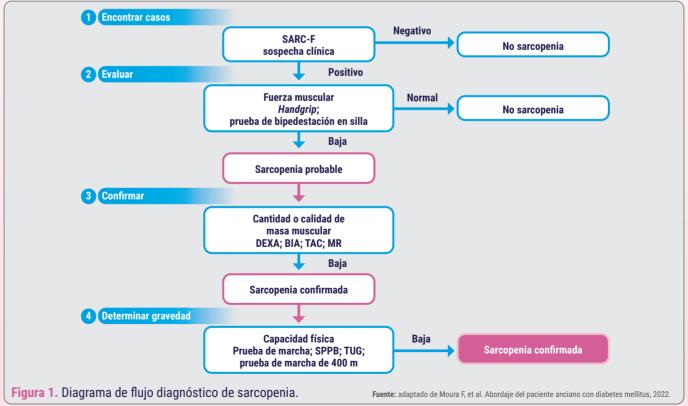
Una mayor prevalencia de sarcopenia en la DM2 también está relacionada con la presencia de complicaciones macro o microvasculares. La enfermedad renal diabética puede afectar a la masa muscular¹¹ y la neuropatía diabética periférica, asociada a una reducción de la actividad física y a un menor rendimiento debido a un equilibrio postural inestable o a un deterioro de la visión, puede alterar la fuerza muscular.^{12,13} La enfermedad vascular periférica, que induce isquemia muscular, también contribuye a la disminución de la fuerza, masa y rendimiento musculares.¹⁴

La elevada prevalencia de sarcopenia en personas con DM2 se ha observado en individuos con peor estado nutricional, ¹⁵ menor ingesta calórica (1.499 versus 1.786 kcal/día) ¹⁶ y menor nivel de actividad física. ¹⁷

Diagnóstico de sarcopenia

La Sociedad Brasileña de Diabetes¹⁸ recomienda diagnosticar sarcopenia utilizando los criterios de la **Tabla 2** y el diagrama de flujo con herramientas diagnósticas (**Figura 1**) del Grupo de Trabajo Europeo en Sarcopenia en Personas Mayores 2 (EWGSOP2)¹ para identificar los casos, con posterior evaluación (fuerza muscular), confirmación (cuantificación y calidad de la masa muscular) y determinación de la gravedad de la sarcopenia (capacidad física) (Find cases-Assess-Confirm-Severity [FACS]). Según el EWGSOP2,¹ los puntos de corte de cada una de las pruebas para diagnóstico de sarcopenia se muestran en la **Tabla 3**.





Flujo diagnóstico de sarcopenia

- 1. Detectar casos: para detectar casos sugerentes de sarcopenia, se recomienda utilizar el cuestionario SARC-F o SARC-F CP y realizar un seguimiento de los casos sospechosos utilizando los instrumentos descritos en la Tabla 3.
- 2. Evaluar: para mostrar la sarcopenia, el EWGSOP2 recomienda el uso de la fuerza de prensión o la prueba de bipedestación en silla (Tabla 3).
- 3. Confirmar: la sarcopenia se confirma detectando una cantidad y calidad muscular bajas. Pueden utilizarse DEXA (densitometría ósea), BIA (bioimpedancia eléctrica), TAC (tomografía axial computarizada) o RM (resonancia magnética).
- **4. Determinar gravedad:** la gravedad puede evaluarse mediante medidas de rendimiento como velocidad de marcha, *Short Physical Performance Battery* (SPPB), *Timed Up and Go* (TUG) y prueba de marcha de 400 m (**Tabla 3**).

Prueba	Puntos de corte	
	Hombres	Mujeres
Handgrip	< 27 kg	< 16 kg
Levantarse de la silla	> 15 segundos para las subidas	
Masa muscular esquelética apendicular	< 20 kg	< 15 kg
Masa muscular esquelética apendicular/altura ²	< 7 kg/m ²	< 6 kg/m ²
Prueba de marcha	≤ 0,8 m/s	
(SPPB) Short Physical Performance Battery	≤ 8 puntos	
(TUG) Timed Up and Go	≥ 20 s	
Prueba de marcha de 400 m	No completado o ≥ 6 minutos para completarlo	

Abordaje no farmacológico de sarcopenia

Varias revisiones sistemáticas han demostrado que alcanzar los niveles recomendados de actividad física, en particular entrenamiento de resistencia, es una estrategia protectora eficaz para sarcopenia, con un impacto positivo sobre la masa/fuerza muscular y las capacidades físicas en ancianos y en DM2. 19-21 Tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia previenen y tratan la disminución de la masa y fuerza muscular que se produce con la edad. Estos ejercicios deben individualizarse para ancianos, especialmente diabéticos. Es importante recordar que deben controlarse los niveles de glucosa antes y después de la sesión de ejercicio. 22

El papel de una intervención nutricional para prevenir y tratar sarcopenia está menos definido, aunque algunas pruebas demuestran el beneficio de unos patrones dietéticos más saludables, como ingesta adecuada de proteínas, uso de vitamina D, antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.^{23,24} La planificación dietética debe individualizarse en función del estado nutricional, nivel de actividad física, estado de sarcopenia y control de la diabetes.²⁵ Debe evitarse la malnutrición en pacientes ancianos y diabéticos, especialmente en aquellos con fragilidad o sarcopenia.²⁶ La dieta mediterránea es la que cuenta con mejores pruebas, según los metaanálisis publicados, para reducir el riesgo de fragilidad y discapacidad funcional, incluyendo personas con DM2.^{27,28}

Tratamiento farmacológico de diabetes con sarcopenia

El enfoque terapéutico de pacientes con DM2 involucra múltiples factores relacionados con la enfermedad que afectan directamente las opciones de tratamiento. En este sentido, el paciente con sarcopenia, especialmente de edad avanzada, representa un gran desafío frente a las opciones terapéuticas actualmente disponibles en el mercado. En lo que respecta a terapias disponibles, es importante recordar que algunos efectos secundarios dificultan el mantenimiento de la medicación a mediano y largo plazo. Se sabe que medicamentos que se utilizan cada vez con más frecuencia, como agonistas de GLP-1 e inhibidores de SGLT2, provocan pérdida de peso, lo que muchas veces no es deseado en este perfil de pacientes, con posible repercusión en otros aspectos de la atención, como aparición de eventos gastrointestinales, cambios en el estado de hidratación y aceptación de alimentos (especialmente los de mayor contenido proteico).

La insulina es una medicación tradicionalmente utilizada en pacientes con DM2 de larga evolución, pero el hecho de que sea una terapia inyectable crea dificultades prácticas, que a menudo requerirán que el individuo ayude en el manejo adecuado de la medicación, en términos de aplicación y almacenamiento. En este contexto, los inhibidores

de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) se han convertido en una opción muy segura y eficaz para controlar la glicemia en pacientes con DM2, especialmente en aquellos con sarcopenia, dada la baja incidencia de hipoglicemia asociada a la terapia, así como su neutralidad en relación al peso corporal.

Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 - Papel de la evogliptina

Las pruebas epidemiológicas demuestran que ancianos diabéticos tratados con iDPP4 presentan mejores parámetros de sarcopenia que los tratados con otros fármacos hipoglicemiantes.²⁹ En 80 ancianos con DM2, por análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) y pruebas de dinamómetro de Kern y velocidad de marcha de 4 m, se observó un aumento de masa muscular y una mejoría de la fuerza y rendimiento físico después de cuatro meses de tratamiento con iDPP4 en comparación con el grupo tratado con sulfonilureas.

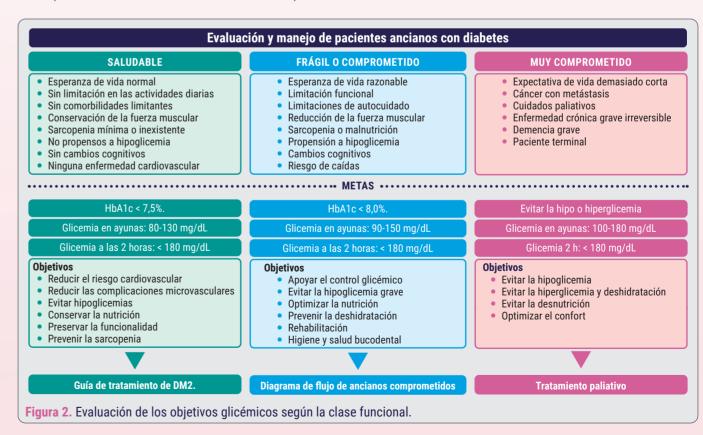
Los beneficios de los parámetros sarcopénicos se correlacionaron con un control glicémico adecuado, mayores valores del área bajo la curva de GLP-1 y menores niveles de parámetros inflamatorios. Los resultados se consideraron coherentes con la hipótesis de que el uso de iDPP4 puede tener un efecto positivo sobre la pérdida de masa y función musculares.²⁹

Al cabo de un año, el tratamiento con iDPP4 mostró una mejoría significativamente mayor del índice muscular esquelético en 36 personas con DM2 que en personas que no tomaban iDPP4 ($0,05 \pm 0,06$ versus - $0,10 \pm 0,04$ kg; P = 0,046), lo que sugiere el potencial de iDPP4 para prevenir la pérdida progresiva de masa muscular con el envejecimiento en personas con DM2.

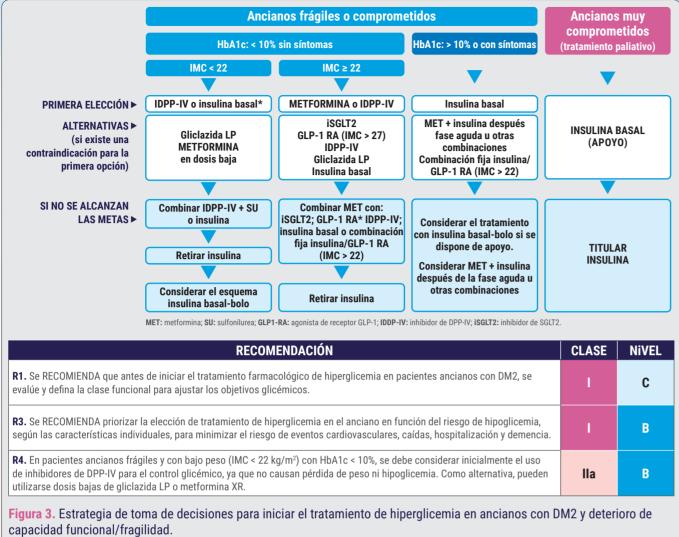
En un estudio retrospectivo con un seguimiento de seis meses de 90 personas con DM y sarcopenia (según los criterios EGWSOP-2), con una media de edad de 72 años, se demostró que el grupo que recibió iDPP4 presentaba una menor tasa de baja fuerza muscular (39,6% versus 25%; p = 0,039) y un mejor control glicémico.³¹

El iDPP4 ha demostrado ser una buena opción para el tratamiento de ancianos con DM2 y también con sarcopenia, dado su bajo potencial de hipoglicemia, reducido riesgo de acontecimientos adversos, alta tolerancia, acción neutra sobre el peso corporal, no asociación con aumento del riesgo cardiovascular (MACE), no necesidad de ajuste de dosis para linagliptina y **evogliptina** y eficacia clínica demostrada.

Las guías clínicas de la Sociedad Brasileña de Diabetes³² recomiendan una evaluación de los objetivos glicémicos según la clase funcional para personas mayores con diabetes (Figura 2) y presentan un enfoque paso a paso para el manejo de la hiperglicemia en personas mayores con DM2 y deterioro de capacidad funcional/fragilidad (Figura 3), en el que citan a los iDPP4 como fármacos de primera elección.



(4)



Fuente: adaptado de Moura F, et al. Abordaje del paciente anciano con diabetes mellitus, 2022.

Entre las opciones actualmente disponibles de esta clase, evogliptina es una molécula con características farmacodinámicas singulares que permiten una conveniencia posológica muy útil en la práctica clínica, con una dosis única de 5 mg/día, sin necesidad de ajuste de dosis por aspectos relacionados con función renal o hepática.33 En combinación con otros fármacos o como monoterapia, la evogliptina ha mostrado eficacia en la reducción de los niveles de glucosa en pacientes con DM2, sin causar hipoglicemia y sin inducir pérdida de peso.

La evogliptina es una molécula caracterizada por una alta selectividad en inhibición de DPP4 en comparación con otras opciones de la clase.³⁴ combinada con un patrón farmacocinético que permite una dosis única (comprimido de 5 mg utilizado una vez al día), sin necesidad de ajustes en pacientes con disfunción renal y/o hepática. Cuando se utiliza como complemento de metformina en pacientes con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 7,5% y 10,5%, produce reducciones de HbA1c del orden de 0,8% a 1,0%, resultado equivalente al de otras moléculas de la clase, alcanzándose objetivos de HbA1c < 7,0% en el 60% con una dosis de 5 mg/día.33,35

Estos resultados se lograron sin aumentar el riesgo de hipoglicemia en comparación con placebo, con efectos secundarios mínimos, lo que condujo a bajas tasas de interrupción de tratamiento.

Estas características hacen de evogliptina una opción terapéutica válida para un amplio espectro de pacientes con DM2, incluyendo grupos de pacientes para los que las opciones terapéuticas son más restringidas, como los intolerantes a otros fármacos (como metformina), así como pacientes con alto riesgo de hipoglicemia. La neutralidad de evogliptina en relación con el peso corporal la convierte en una opción muy útil para ancianos con DM2, pacientes con fragilidad asociada, así como aquellos con antecedentes de pérdida significativa de masa muscular (sarcopenia). El patrón de metabolización de evogliptina permite su uso en pacientes con hepatopatía y nefropatía crónica, sin necesidad de ajustar dosis.36

Recientes metaanálisis han demostrado la seguridad terapéutica de evogliptina, teniendo en cuenta los datos de los ensavos clínicos, en comparación con otros fármacos de la clase iDPP4.³⁷ además de respaldar su seguridad cardiovascular en comparación con agentes hipoglicemiantes de uso común como glimepirida.38

Lanzada originalmente en el mercado asiático, la evogliptina cuenta con un importante ensayo clínico realizado por Cercato et al. que respalda su eficacia y seguridad en población brasileña. En este estudio, que analizó pacientes con DM2 de diez centros de investigación brasileños, con edades entre los 20 y los 75 años, evogliptina 5 mg/día condujo a una reducción media de HbA1c de 1,12% a lo largo de 12 semanas de uso, con un marcado efecto sobre la glicemia en ayunas, sin efectos secundarios relevantes.³⁵ Se trata de un dato muy relevante, teniendo en cuenta la heterogeneidad étnica predominante en Brasil, que a menudo no se retrata en los principales estudios clínicos de los medicamentos en uso en Brasil.

De este modo, evogliptina puede utilizarse en diversos contextos en pacientes con DM2: en combinación con metformina, como en monoterapia en pacientes intolerantes a metformina, en combinación con otras clases de agentes hipoglicemiantes orales (como sulfonilureas e inhibidores de SGLT2), o en pacientes que usan insulina.

Evogliptina representa una opción hipoglicemiante oral segura y eficaz para el tratamiento de pacientes con DM2, combinando la conveniencia de dosis con datos robustos de eficacia y seguridad, adecuadamente validados en población brasileña.

Referencias bibliográficas 1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. 2. Liccini AP, Malmstrom TK. Sarcopenia as predictors of adverse health outcomes in persons with diabetes mellitus. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(9):846-51. 3. Çeliker M, Selçuk MY, Oit S. Sarcopenia in diabetic nephropathy: a cross-sectional study. Rom J Intern Med. 2018;56(2):102-8. 4. Trierweiler H, Kisielewicz G, Jonasson TH, et al. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2018;10:25. 5. Anagnostis Gkekas NK, Achilla C, 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. 6. Mesinovic J, Zengin A, Courten B, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther. 2019;12:1057-72. 7. Lin JA, Hou JD, Wu SY, et al. Effect of sarcopenia on mortality in type 2 diabetes: a long-term follow-up propensity scorematched diabetes cohort study. J Clin Med. 2022;11(15):4424. 8. Cui M, Gang X, Wang G, et al. A cross-sectional study: associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. Medicine (Baltimore), 2020;99(2):e18708. 9. Sugimoto K, Tabara Y, Ikegami H, et al. Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: the Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. J Diabetes Investig. 2019;10(6):1471-9. 10. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, et al. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. Nutrients. 2021;13(1):183. 11. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2014;10(9):504-16. 12. Nomura T, Ishiguro T, Ohira M, et al. Diabetic polyneuropathy is a risk factor for decline of lower extremity strength in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2018; 9(1):186-92. 13. Gupta P, Aravindhan A, Gand ATL, 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;135(12):1410-6. 14. Dziubek W, Bulinska K, Stefanska M, et al. Peripheral arterial disease decreases muscle torque and functional walking capacity in elderly. Maturitas. 2015;81(4):480-6. 15. Velázquez-Alva MC, Irigoyen-Camacho ME, Zepeda-Zepeda MA, et al. Sarcopenia, nutritional status and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in a group of Mexican women residing in a nursing home. Nutr Diet, 2020;77(5):515-22, 16. Okamura T, Miki A, Hashimoto Y, et al. Shortage of energy intake rather than protein intake is associated with sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study of the KAMOGAWA-DM cohort. J Diabetes. 2019;11(6):477-83. 17. Freitas MM, Oliveira VLP, Grassi T, et al. Difference in sarcopenia prevalence and associated factors according to 2010 and 2018 European consensus (EWGSOP) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Exp Gerontol. 2020;132:110835. 18. Yang R, Zhang Y, Shen X, et al. Sarcopenia associated with renal function in the patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2016;118:121-9. 19. Song Z, Pan T, Tong X, et al. The effects of nutritional supplementation on older sarcopenic individuals who engage in resistance training: a meta-analysis. Front Nutr. 2023;10:1109789. 20. Vlietstra L, Hendrickx W, Waters DL. Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. Australas J Ageing. 2018;37(3):169-83. 21. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. Osteoporos Int. 2017;28(6):1817-33. 22. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39(11):2065-79. 23. Ganapathy A, Nieves JW. Nutrition and sarcopenia – What do we know? Nutrients. 2020;12(6):1755. 24. McKendry J, Currier BS, Lim C, et al. Nutritional supplements to support resistance exercise in countering the sarcopenia of aging. Nutrients. 2020;12(7):2057. 25. Tamura Y, Omura T, Toyoshima K, et al. Nutrition management in older adults with diabetes: a review on the importance of shifting prevention strategies from metabolic syndrome to frailty. Nutrients. 2020;12(11):3367. 26. Umegaki H. Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus: sarcopenia and frailty in DM. Geriatr Gerontol Int. 2016;16(3):293-9. 27. Silva R, Pizato N, Mata F, et al. Mediterranean diet and musculoskeletal-functional outcomes in communitydwelling older people: a systematic review and meta-analysis. J Nutr Health Aging. 2018;22(6):655-63. 28. Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, et al. Adherence to mediterranean diet reduces incident frailty risk: systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2018;66(4):783-8. 29. Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, et al. Sarcopenia in elderly diabetic patients: role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(10):896-901. 30. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuates the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(2):e2957. 31. Sencan C. Dost FS. Bulut EA. et al. DPP4 inhibitors as a potential therapeutic option for sarcopenia: a 6-month follow-up study in diabetic older patients. Exp Gerontol. 2022;164:111832. 32. Bertoluci MC (ed.). Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: SBD, 2022. 33. Dutta D, Bhattacharya S, Krishnamurthy A, et al. Efficacy and safety of novel dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor evogliptin in the management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Indian J Endocrinol Metab. 2020;24(5):434-45. 34. Kim G, Lim S, Kwon HS, et al. Efficacy and safety of evogliptin treatment in patients with type 2 diabetes: a multicentre, active-controlled, randomized, double-blind study with open-label extension (the EVERGREEN study). Diabetes Obes Metab. 2020;22(9):1527-36. 35. Cercato C, Felício JS, Russo LAT, et al. Efficacy and safety of evogliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in a Brazilian population: a randomized bridging study. Diabetol Metab Syndr. 2019;11:107. 36. Tan X, Hu J. Evogliptin: a new dipeptidyl peptidase inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(9):1285-93. 37. Oh H, Nguyen HD, Yoon IM, et al. Efficacy and tolerability of evogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with bayesian inference through a quality-management system. Clin Ther. 2021;43(8):1336-55. 38. Park SH, Jeong HE, Oh IS, et al. Cardiovascular safety of evogliptin in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study. Diabetes Obes Metab. 2021;23(6):1232-41.

Las opiniones expresadas en esta publicación son responsabilidad exclusiva de los autores y no reflejan necesariamente la opinión de Laboratorio Eurofarma.