



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

DOCTORADO EN MEDICINA

TESIS DOCTORAL:

Estudio de la sarcopenia y la fragilidad en una población diabética de edad avanzada y su relación con parámetros de estrés oxidativo

BLANCA ALABADI PARDIÑES

Dirigida por:

DR. JOSÉ TOMÁS REAL COLLADO

DR. MIGUEL CIVERA ANDRÉS

Valencia, mayo de 2022



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

**Estudio de la sarcopenia y la fragilidad en una población diabética de
edad avanzada y su relación con parámetros de estrés oxidativo**

Blanca Alabadí Pardiñes

Dirigida por:

Prof. D. José Tomás Real Collado

Catedrático de Medicina. Departament de Medicina. Universitat de València.

Prof. D. Miguel Civera Andrés

Profesor Asociado de Medicina. Departament de Medicina. Universitat de València.

Doctorado en Medicina

D. José Tomás Real Collado, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Universidad,
Departament de Medicina de la Universitat de València.

D. Miguel Civera Andrés, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado del
Departament de Medicina de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Estudio de la sarcopenia y la fragilidad en una población diabética de edad avanzada y su relación con parámetros de estrés oxidativo” presentado por D^a Blanca Alabadí Pardiñes para optar al grado de Doctor por la Universitat de València ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y lectura.

Para que así conste, firmamos este informe en Valencia, mayo del 2022.

Dr. José Tomás Real Collado

Dr. Miguel Civera Andrés

Al meu pare, perquè el seu record va sembrar en mi la curiositat per la investigació.

A la meua mare, perquè el seu amor, esforç i lluita van fer que avui jo siga qui soc.

Gràcies, per acompanyar-me i inspirar-me durant tot aquest camí.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de Tesis, el Dr. Real y el Dr. Civera, por confiar en mi desde el principio y por tener las puertas de sus despachos siempre abiertas para escuchar y resolver mis dudas e inquietudes con cariño y brillantez.

A Geles y a Ana, por haber estado siempre dispuestas a ayudarme con una sonrisa, incluso cuando la agenda no lo permitía.

A Mari Carmen, por ofrecerme el Laboratorio de Fisiología para desarrollar parte de esta Tesis y a Adrián, por su inmensurable ayuda y por haber hecho más llevaderas las interminables tardes de *Westerns*.

A todos mis compañeros de trabajo, los que siguen y los que ya no están, porque de una manera u otra han contribuido al desarrollo de esta Tesis y han hecho que estos años en el Hospital Clínico de Valencia hayan sido un regalo para mí.

Gracias por brindarme la oportunidad de trabajar todos estos años con vosotros.

Y, por último, pero no menos importante:

A mi familia. A mis abuelos, mis tíos y mis primos, por seguir siempre de tan cerca cada paso que doy y por estar de forma incondicional a mi lado. A Josep, por ser mi paz cuando las cosas se complican.

A Cristian, por ser la mano que tira de mí cuando la cuesta se hace pesada.

A mis amigas, por escucharme cuando necesito hablar y ayudarme a desconectar cuando necesito todo lo contrario.

Gracias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	15
TABLAS Y FIGURAS	19
RESUMEN	25
ABSTRACT	27
I. INTRODUCCIÓN	29
1. Envejecimiento de la población y sus consecuencias	31
2. Pérdida de masa y función muscular asociada a la edad	33
3. Sarcopenia: definición, diagnóstico, fisiopatología y epidemiología	35
4. Fragilidad: definición, diagnóstico, fisiopatología y epidemiología	38
5. Estrés oxidativo: biomarcadores de sarcopenia y fragilidad	41
6. Diabetes mellitus y su relación con la fragilidad	45
7. Relación entre estrés oxidativo, fragilidad y diabetes mellitus	48
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	51
III. SUJETOS Y MÉTODOS	55
1. Sujetos	57
1.1 Criterios de inclusión	57
1.2 Criterios de exclusión	58
2. Métodos	60
2.1 Diseño del estudio	60
2.2 Toma de datos	60
2.2.1 Datos clínicos	61
2.2.2 Datos antropométricos	62
2.2.3 Datos de composición corporal	64
2.2.4 Datos de funcionalidad muscular	66
2.2.5 Datos nutricionales	67
2.2.6 Datos bioquímicos	69
2.2.7 Datos de estrés oxidativo	70

2.3 Diagnóstico de sarcopenia	74
2.3.1 Masa muscular	74
2.3.2 Fuerza muscular	75
2.3.3 Rendimiento físico	76
2.3.4 Algoritmos	76
2.4 Diagnóstico de fragilidad	79
3. Métodos estadísticos	80
4. Consideraciones éticas	83
IV. RESULTADOS	85
1. Primera parte: características de la población estudiada y prevalencias (Objetivo 1)	87
1.1 Características generales de la cohorte estudiada	87
1.2 Prevalencia de sarcopenia y fragilidad	93
1.2.1 Prevalencia de sarcopenia	93
1.2.2 Prevalencia de fragilidad	94
1.3 Análisis comparativo por género	96
1.3.1 Variables cuantitativas	96
1.3.2 Variables cualitativas	101
2. Segunda parte: asociación del estrés oxidativo en sangre con la presencia de fragilidad (Objetivo 2)	107
2.1 Análisis comparativo por fragilidad	107
2.1.1 Variables cuantitativas	107
2.1.2 Variables cualitativas	118
2.2 Correlaciones bivariadas con fragilidad	127
2.3 Correlaciones bivariadas con estrés oxidativo	129
2.4 Análisis de regresión lineal	130
2.5 Análisis de regresión logística	132
V. DISCUSIÓN	135
1. Importancia del estudio	137
2. Discusión de las principales aportaciones	139
2.1 Prevalencia de fragilidad	139

2.2 Prevalencia de sarcopenia	143
2.3 Asociación entre parámetros de estrés oxidativo en sangre y fragilidad	148
3. Discusión de otros resultados concretos relevantes	151
3.1 Índice de masa grasa y fragilidad	151
3.2 Ángulo de fase y fragilidad	152
4. Limitaciones del estudio	155
5. Perspectivas de futuro	156
6. Trabajo de investigación relacionado con la tesis doctoral	157
VI. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS	159
VII. BIBLIOGRAFÍA	163
ANEXOS	181
1. Hoja de información al paciente	183
2. Consentimiento informado	186
3. <i>Mini Nutritional Assessment</i>	187
4. Cuestionario de Frecuencia de Consumo	188
5. Cuestionario de Recuerdo de 24 horas	189
6. Aprobación del Comité Ético	190
7. Primera página del artículo relacionado con la tesis doctoral	192

ABREVIATURAS

AEDN: Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas

AMB: área muscular del brazo

ASHT: *American Society of Hand Therapists*

ASMI: índice de masa muscular esquelética apendicular

AWGS: *Asian Working Group for Sarcopenia*

BSA: albúmina de suero bovino

CB: circunferencia braquial

CC: circunferencia de la cintura

CES-D: *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*

cHDL: colesterol HDL

cLDL: colesterol LDL

CP: circunferencia de la pantorrilla

CSHA: *Canadian Study of Health and Aging*

CT: colesterol total

DEXA: absorciometría con rayos X de doble energía

DNPH: dinitrofenilhidrazina

DM: diabetes mellitus

DM2: diabetes mellitus tipo 2

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*

EO: estrés oxidativo

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EWGSOP: *European Working Group on Sarcopenia in Old People*

EWGSOP1: Primer algoritmo diagnóstico propuesto por el *European Working Group on Sarcopenia in Old People* en el año 2010.

EWGSOP2: Segundo algoritmo diagnóstico propuesto por el *European Working Group on Sarcopenia in Old People* en el año 2019.

FFM: masa libre de grasa

FFMI: índice de masa libre de grasa

FM: masa grasa

FMI: índice de masa grasa

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HDL: lipoproteína de alta densidad

HPLC: *High-Performance Liquid Chromatography*

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo I

IL-6: interleuquina-6

IMC: índice de masa corporal

IWGS: *International Working Group on Sarcopenia*

LDL: lipoproteína de baja densidad

MDA: malondialdehído

METS: equivalentes metabólicos

MM: masa magra

MNA: *Mini Nutritional Assessment*

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NDS: *Neuropathy Dissability Score*

NGPS: *National Glycohemoglobin Standardization Program*

NHNES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

NYHC: *New York Heart Association*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: ángulo de fase

PBS: tampón fosfato salino

PBS-T: tampón fosfato salino con detergente *Tween 20*

PCR: proteína C reactiva

PET: tomografía por emisión de positrones

PT: pliegue tricípital

RL: radicales libres

R: resistencia

RMN: resonancia magnética

ROS: especies reactivas de oxígeno

SDS: dodecilsulfato sódico

SMI: índice de masa muscular esquelética

SPPB: batería corta de rendimiento físico

TBA: ácido 2-tiobarbitúrico

TC: tomografía computarizada

TG: triglicéridos

TSH: tirotropina

Xc: reactancia

XO: xantina oxidasa

TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Porcentaje de población mayor de 65 años en España a lo largo de los últimos 30 años	31
Figura 2: Relación entre fragilidad y sarcopenia en el envejecimiento	33
Figura 3: Imagen axial de resonancia magnética a nivel del muslo de una persona joven (izquierda) y un adulto mayor (derecha)	33
Figura 4: Mecanismos subyacentes a la sarcopenia relacionada con la edad	36
Figura 5: Relación entre los criterios diagnósticos de sarcopenia y de fragilidad según el fenotipo de Fried	39
Figura 6: Escalas de intensidad que van desde el estrés oxidativo fisiológico hasta una carga oxidativa tóxica	42
Figura 7: Influencia de las enfermedades crónicas como la diabetes en la pérdida de reserva funcional relacionada con el envejecimiento	45
Figura 8: Relación entre diabetes mellitus tipo 2, fragilidad, envejecimiento y estrés oxidativo	49
Tabla 1: Clasificación del índice de masa corporal en adultos mayores	63
Figura 9: Posición del paciente para la correcta realización del análisis de bioimpedancia	65
Figura 10: Figura 11. Colocación de los electros tetrapolares para la correcta realización del análisis de bioimpedancia	65
Tabla 2. Clasificación de sarcopenia en el adulto mayor según el primer consenso del EWGSOP	76
Figura 11. Algoritmo para el diagnóstico de sarcopenia según el primer consenso del EWGSOP	77
Tabla 3. Clasificación de sarcopenia en el adulto mayor según el segundo consenso del EWGSOP	77
Figura 12. Algoritmo para el diagnóstico de sarcopenia según el segundo consenso del EWGSOP	78

Tabla 4. Características de la cohorte de diabéticos tipo 2 estudiada obtenidas a partir de variables cuantitativas	87
Tabla 5. Características de la cohorte de diabéticos tipo 2 estudiada obtenidas a partir de variables cualitativas	89
Figura 13. Gráfico circular de la distribución del índice de masa corporal	91
Figura 14. Gráfico circular de la distribución del grado de actividad física	92
Tabla 6. Prevalencia de sarcopenia según los diferentes consensos del EWGSOP	94
Figura 15. Prevalencia de sarcopenia según el primer consenso (arriba) y el segundo consenso (abajo) del EWGSOP en hombres y mujeres	94
Tabla 7. Prevalencia de fragilidad según los criterios de la Dra. Linda Fried	95
Figura 16. Prevalencia de fragilidad según los criterios de la Dra. Linda Fried en hombres y mujeres	95
Tabla 8. Variables cuantitativas clínicas por género	96
Tabla 9. Variables cuantitativas antropométricas por género	97
Figura 17. Diagrama de cajas simple del pliegue tricípital en hombres y en mujeres	97
Tabla 10. Variables de composición corporal y funcionalidad por género	98
Figura 18. Diagrama de cajas simple del ángulo de fase en hombres y en mujeres	99
Tabla 11. Variables nutricionales por género	99
Tabla 12. Variables bioquímicas por género	100
Tabla 13. Variables de estrés oxidativo por género	101
Tabla 14. Variables cualitativas clínicas por género	101
Tabla 15. Variables cualitativas antropométricas por género	102
Figura 19. Gráfico de barras apiladas de la hipertensión en hombres y en mujeres	103
Tabla 16. Complicaciones de la diabetes por género	103
Tabla 17. Variables de estado físico por género	104

Figura 20. Gráfico de barras apiladas del rendimiento físico bajo en hombres y en mujeres	105
Tabla 18. Criterios de fragilidad alterados por género	106
Tabla 19. Variables clínicas y antropométricas cuantitativas según categorías de fragilidad y género	109
Figura 21. Diagrama de cajas simple del ejercicio físico en robustos, prefrágiles y frágiles en la cohorte completa	110
Tabla 20. Variables cuantitativas de composición corporal y funcionalidad según categorías de fragilidad y género	112
Tabla 21. Variables nutricionales cuantitativas según categorías de fragilidad y género	114
Figura 22. Diagrama de cajas simple de la carbonilación de proteínas en robustos, prefrágiles y frágiles	115
Tabla 22. Variables bioquímicas y de estrés oxidativo según categorías de fragilidad y género	116
Figura 23. Gráfico de barras apiladas del estado nutricional en robustos, prefrágiles y frágiles	118
Tabla 23. Variables clínicas cualitativas según categorías de fragilidad y género	119
Tabla 24. Variables antropométricas cualitativas según categorías de fragilidad y género	120
Tabla 25. Complicaciones de la diabetes según categorías de fragilidad y género	122
Tabla 26. Variables de estado físico según categorías de fragilidad y género	124
Figura 24. Gráfico de barras apiladas de la presencia o no de baja fuerza muscular en robustos, prefrágiles y frágiles	125
Tabla 27. Criterios de fragilidad alterados según categorías de fragilidad y género	126
Tabla 28. Correlaciones bivariadas entre la fragilidad y diferentes variables cuantitativas en la cohorte completa y por géneros	128
Figura 25. Gráfico de dispersión simple entre el ejercicio semanal y la fragilidad	128

Tabla 29. Correlaciones bivariadas entre la carbonilación de proteínas y diferentes variables cuantitativas en la cohorte completa y por géneros	129
Tabla 30. Correlaciones bivariadas entre el malondialdehído y diferentes variables cuantitativas en la cohorte completa y por géneros	130
Tabla 31. Regresión lineal múltiple utilizando la fragilidad como variable dependiente	130
Tabla 32. Regresión lineal múltiple utilizando el malondialdehído como variable dependiente	131
Tabla 33. Regresión lineal múltiple utilizando la carbonilación de proteínas como variable dependiente	132
Tabla 34. Regresión multinomial de respuesta ordinal teniendo en cuenta la fragilidad como variable dependiente y el índice de masa grasa y la carbonilación de proteínas como covariables	133
Figura 26. Diferencias entre el algoritmo diagnóstico propuesto en el primer y el segundo consenso del EWGSOP	144

**RESUMEN /
*ABSTRACT.***

RESUMEN

El envejecimiento de la población ha provocado que enfermedades crónicas asociadas a la edad como la diabetes mellitus tipo 2 y síndromes geriátricos como la fragilidad o la sarcopenia hayan aumentado su prevalencia en la población. La diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de padecer sarcopenia y fragilidad en la población geriátrica a la vez que el diagnóstico de sarcopenia y fragilidad supone un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes.

Al estudiar los mecanismos fisiopatológicos de estas patologías se encuentra el estrés oxidativo como punto de unión, que podría explicar parte de las consecuencias clínicas asociadas tanto a la fragilidad y sarcopenia como a la diabetes mellitus tipo 2.

Nuestro objetivo en el presente estudio fue estudiar la prevalencia de sarcopenia y fragilidad en una población adulta mayor de 65 años con diabetes mellitus tipo 2 y determinar dos parámetros de estrés oxidativo en sangre, el malondialdehído y la carbonilación de proteínas, para identificar su relación con la presencia de fragilidad y sarcopenia.

Para ello se incluyeron un total de 100 pacientes a los cuales se les realizó una extracción sanguínea para la determinación de parámetros bioquímicos y de estrés oxidativo, una valoración de la composición corporal mediante impedancia bioeléctrica y el diagnóstico tanto de sarcopenia mediante los criterios propuestos por el *European Working Group on Sarcopenia in Old People* como de fragilidad mediante los criterios propuestos por la Dra. Linda Fried y su grupo de trabajo.

La prevalencia de fragilidad encontrada ha sido del 15 % en la cohorte completa, mayor en el caso de las mujeres, y del 57 % en el caso de la prefragilidad, también mayor en el género femenino. Esta prevalencia ligeramente mayor a la obtenida en otros estudios epidemiológicos podría explicarse por el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. En el caso de la sarcopenia, la prevalencia obtenida ha sido considerablemente menor a la esperada probablemente por la gran presencia de obesidad en la cohorte estudiada y por la utilización de una impedancia bioeléctrica monofrecuencia que según estudios recientes parece no estar recomendada en la población geriátrica.

El estrés oxidativo se ha relacionado de forma estadísticamente significativa con la presencia de fragilidad, especialmente en el caso de la carbonilación de proteínas y los valores obtenidos son mayores a los publicados por otros autores en la población geriátrica general. Estos resultados también podrían deberse al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que presenta la cohorte estudiada.

De entre los parámetros obtenidos a partir del análisis de composición corporal realizado mediante impedancia bioeléctrica se han encontrado dos que presentan una importante asociación con la fragilidad: el índice de masa grasa y el ángulo de fase. Los pacientes frágiles de nuestro estudio presentan un mayor índice de masa grasa, algo que ya ha sido publicado en otros estudios clínicos y que podría deberse a la infiltración grasa que sufre el músculo esquelético en aquellos pacientes con índices de masa grasa elevados y que provoca una pérdida en la calidad y la funcionalidad muscular. El ángulo de fase, parámetro indicador de salud celular que presenta un importante valor pronóstico clínico disminuye en los pacientes frágiles respecto a los pacientes robustos.

Por lo tanto, nuestro estudio muestra que la presencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población geriátrica se asocia a una mayor prevalencia de fragilidad y a una mayor presencia de estrés oxidativo además de una relación entre la fragilidad y el estrés oxidativo. Estos resultados son de gran relevancia clínica por la importante repercusión que tienen estos diagnósticos sobre la calidad de vida y el pronóstico clínico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Aging has brought about an increase in the prevalence of age-related chronic diseases such as type 2 diabetes mellitus and geriatric syndromes such as frailty and sarcopenia. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of sarcopenia and frailty in the geriatric population and the diagnosis of sarcopenia and frailty is a risk factor for the development of diabetes.

When studying the pathophysiological mechanisms of these pathologies, oxidative stress is found to be a common link which could explain part of the clinical consequences associated with both, frailty and sarcopenia and type 2 diabetes mellitus.

The present study aims to analyse the prevalence of sarcopenia and frailty in adults over 65 years of age with type 2 diabetes mellitus and to determine two biomarkers of oxidative stress in blood, malondialdehyde and protein carbonylation, to identify their relationship with the presence of frailty and sarcopenia.

To this end, a total of 100 patients were included and their blood was drawn to determine biochemical and oxidative stress parameters, a body composition assessment utilising bioelectrical impedance, and a sarcopenia and frailty diagnosis; the former by using the criteria proposed by the European Working Group on Sarcopenia in Old People and the latter by employing those proposed by Linda Fried.

The obtained frailty prevalence has been 15 % in the complete cohort, higher in women, and 57 % in case of prefrailty, also higher in women. This slightly higher prevalence than that obtained in other epidemiological studies could be explained by the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. In the case of sarcopenia, the prevalence obtained has been considerably lower than expected, probably due to the large presence of obesity in the cohort and the use of single-frequency bioelectrical impedance, which according to recent studies does not seem to be recommended in the geriatric population.

Oxidative stress has been significantly statistically related to the presence of frailty, especially in the case of protein carbonylation, and the obtained values are higher

than those published by other authors in the general geriatric population. These results could also be due to the presence of type 2 diabetes mellitus in the studied cohort.

Among the body composition parameters obtained from the bioelectrical impedance analysis, two of them have been found to have a significant association with frailty: fat mass index and phase angle. The frail patients in our study had a higher fat mass index, which has already been published in other clinical studies and that could be due to the fatty infiltration of skeletal muscle in patients with high fat mass indexes, which causes a loss of muscle quality and functionality. The phase angle, a cellular health indicator parameter that has an important clinical prognostic value, decreases in frail patients compared to robust patients.

Therefore, our study shows that the presence of type 2 diabetes mellitus in the geriatric population is associated with a higher prevalence of frailty and a higher presence of oxidative stress as well as a relationship between frailty and oxidative stress. These results are of great clinical relevance because of the considerable impact that these diagnoses have on the quality of life and clinical prognosis of patients with type 2 diabetes mellitus.

I. INTRODUCCIÓN.

1. Envejecimiento de la población y sus consecuencias

Durante las últimas décadas se ha producido, especialmente en países industrializados, un envejecimiento de la población como consecuencia del aumento de la esperanza de vida. Tal y como se puede ver en la Figura 1, hace 30 años la población mayor de 65 años en España no superaba el 13,4 %, sin embargo, actualmente alcanza prácticamente el 20 % y se espera que logre su máximo con un 31,4 % en el año 2050 (1).

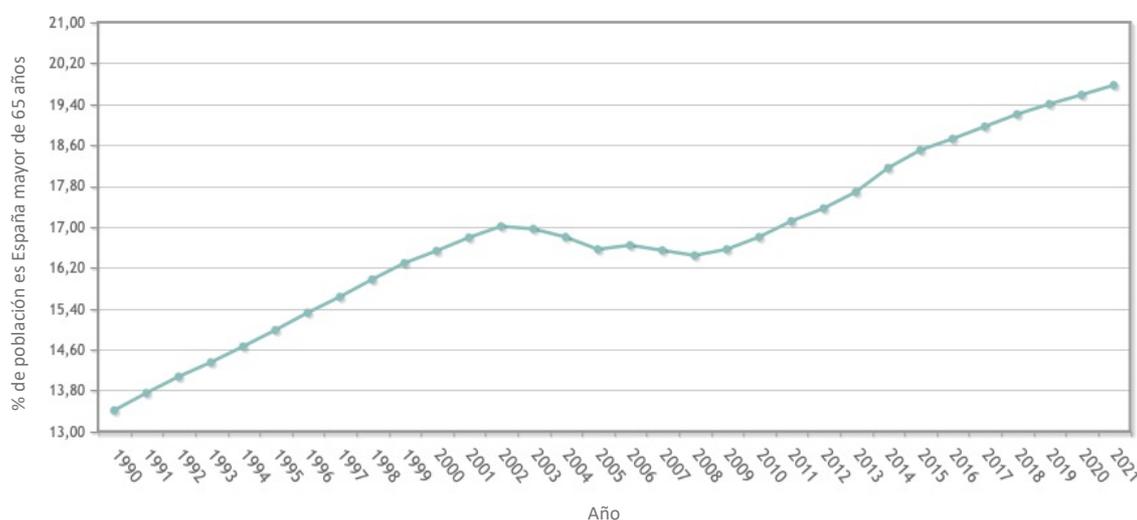


Figura 1: Porcentaje de población mayor de 65 años en España a lo largo de los últimos 30 años (1).

A nivel sanitario, esta transición demográfica ha ido acompañada de una transición epidemiológica en la que las enfermedades más prevalentes en la sociedad y que más afectan al sistema sanitario han pasado de ser aquellas transmisibles como la diarrea infecciosa, la tuberculosis o la neumonía, a enfermedades crónicas no transmisibles como las cardiovasculares, la diabetes mellitus (DM) y liderando la lista, el cáncer (2).

A estas dos transiciones actualmente se le añade una tercera, la transición clínica, que se debe a dos cambios principales: la agrupación de varias patologías en la misma persona (multimorbilidad) y la manifestación clínica de las enfermedades. El primer cambio ha provocado que el tratamiento individualizado de las enfermedades

sea cada vez más complicado mientras que el segundo cambio se basa en el hecho de que las principales comorbilidades, muy prevalentes en los adultos mayores, presentan diferentes manifestaciones clínicas en los ancianos respecto a los más jóvenes (3).

El deterioro funcional, tanto físico como cognitivo, es una expresión fenotípica característica de las enfermedades en los adultos mayores y presenta una gran relevancia clínica ya que a medida que una persona envejece el valor pronóstico de las enfermedades disminuye y el del estado funcional aumenta (2). Por ello, actualmente la prevención de la discapacidad y la preservación de la independencia en los ancianos es uno de los principales objetivos de salud y la preocupación por prevenirla y/o tratarla se ha visto reflejada en la investigación científica.

La fragilidad, una etapa intermedia entre la robustez y la discapacidad, ha llamado mucho la atención de los sanitarios en las dos últimas décadas y los artículos científicos sobre ella han aumentado de forma exponencial: la primera publicación científica en la base de datos PubMed sobre fragilidad data del año 1953 y hasta el año 2011 el número de publicaciones sobre este término fueron 2.694. Diez años después el número de publicaciones ha aumentado hasta 19.299 (4).

La fragilidad se considera un síndrome geriátrico complejo que aumenta la vulnerabilidad de las personas que lo padecen a los factores estresantes, lo que frecuentemente resulta en una disminución de la reserva fisiológica en múltiples órganos, causando una capacidad limitada para mantener la homeostasis. Esta alta vulnerabilidad se debe a cambios en varios sistemas fisiológicos, principalmente inflamación, resistencia a la insulina, alteraciones en los sistemas de coagulación y disfunción endotelial y vascular. Estos cambios conducen al llamado "ciclo de la fragilidad", que finalmente produce una pérdida de masa y función muscular, órgano diana que explica muchas de las manifestaciones clínicas del síndrome (5).

Por otro lado, la composición corporal se modifica a medida que una persona envejece y la pérdida de masa muscular es uno de los cambios más relevantes. Esta pérdida de masa muscular, junto a una pérdida de la función muscular, lo que se conoce como sarcopenia, puede reducir la independencia de los individuos y cuando este proceso se vuelve crónico puede conducir a la fragilidad. Todo ello, tal y como puede observarse en la Figura 2, conlleva a un ciclo cerrado que se retroalimenta (6).



Figura 2: Relación entre fragilidad y sarcopenia en el envejecimiento

2. Pérdida de masa y función muscular asociada a la edad

Los cambios en la composición corporal que se dan durante el envejecimiento son desfavorables a nivel metabólico y pueden explicar, en parte, la aparición de determinadas enfermedades asociadas a la edad. El aumento de la grasa corporal, especialmente a nivel abdominal, y la pérdida de tejido magro y óseo, tal y como muestra la Figura 3, son los cambios más importantes que aparecen de forma progresiva a medida que se envejece, y aunque dependen del género, la etnia, la ingesta calórica y el nivel de actividad física del individuo, son en gran parte inevitables (7,8).

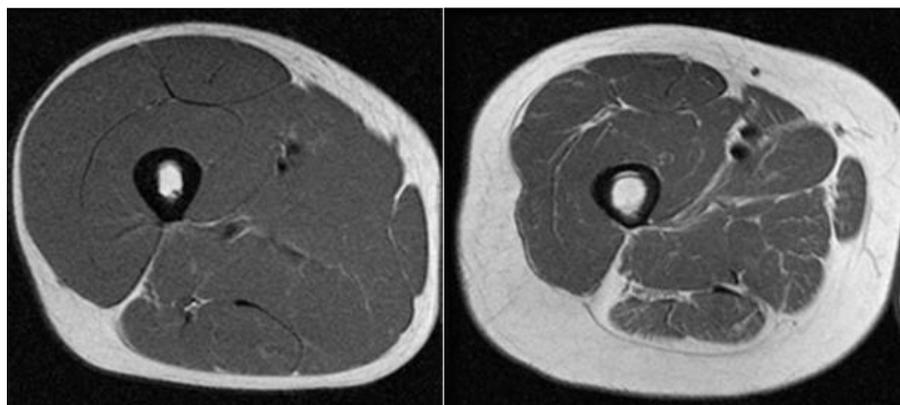


Figura 3: Imagen axial de resonancia magnética a nivel del muslo de una persona joven (izquierda) y un adulto mayor (derecha) (9).

Estos cambios no solo se han asociado a la aparición de enfermedades como la DM y a síndromes como la fragilidad, sino que se han relacionado en múltiples estudios con una peor calidad de vida (10). El estudio multinacional MEDIS concluyó el año 2016 que unos niveles de masa muscular esquelética más elevados y un menor porcentaje de masa grasa (FM) se asocian de forma significativa a una mejor calidad de vida y a un envejecimiento más saludable (11).

Los cambios en la composición corporal pueden darse en pacientes con un peso corporal estable, enmascarándose la pérdida de masa magra (MM) por el aumento de masa grasa, lo que se conoce como obesidad sarcopénica (12). Por ello, no fue tan evidente su importancia hasta que se empezaron a utilizar técnicas de valoración de la composición corporal más allá del índice de masa corporal (IMC), como la antropometría (circunferencia braquial (CB), circunferencia de la pantorrilla (CP) o la circunferencia de la cintura (CC)), las técnicas de imagen (resonancia magnética (RMN), tomografía computarizada (TC) o absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA)) y la impedancia bioeléctrica (BIA). Estas técnicas permiten, algunas con mayor precisión que otras, estimar los diferentes compartimentos corporales y valorar su distribución.

Actualmente la BIA es la técnica más utilizada en el ámbito clínico por su sencillez de uso, su bajo coste y su baja variabilidad interobservador. Se basa en la capacidad del cuerpo humano para transmitir la corriente eléctrica y a partir de asunciones basadas en las constantes de hidratación de los tejidos, ofrece datos estimados de los diferentes compartimentos corporales (masa grasa, masa libre de grasa, masa muscular y agua corporal) gracias a ecuaciones predictivas, así como valores eléctricos crudos como el ángulo de fase (PA) obtenido a partir de la relación entre la resistencia (R) y la reactancia (Xc). El PA es considerado un marcador del estado nutricional, valor pronóstico de enfermedades e indicador de salud e integridad celular (13).

Hace más de 60 años se publicó uno de los primeros estudios en los que se valoraba la pérdida de masa muscular asociada a la edad a través de la medición del potasio corporal total (14). Algunos años después, Tzankoff *et al.* utilizaron la excreción total de creatinina como técnica de cuantificación muscular en 959 individuos de entre 20 y 97 años encontrando una reducción muscular de aproximadamente un tercio con la edad (15). Posteriormente, la utilización de técnicas de imagen radiológicas permitió

la cuantificación de forma más directa de este compartimento corporal y se encontraron en diferentes estudios reducciones similares a las anteriores (16).

Actualmente se sabe que la disminución de la masa muscular con la edad se da principalmente a expensas de las fibras de contracción rápida tipo II y que la pérdida media anual de masa muscular a lo largo de la vida es del 0,45 % y 0,37 % en hombres y mujeres respectivamente. Aunque los datos sobre la edad en la que comienza el declive son variables, se afirma que después de los 70 años la disminución anual es del 0,70 % en las mujeres y del 0,90 % en los hombres (17).

3. Sarcopenia: definición, diagnóstico, fisiopatología y epidemiología

El término sarcopenia, del griego sarx: carne y penia: pérdida, fue acuñado por primera vez por Irwin Rosenberg en el año 1989 para hacer referencia a la pérdida de masa muscular asociada a la edad (18) y desde entonces, su definición ha sufrido muchas matizaciones y variaciones. Actualmente, diferentes grupos de especialistas han propuesto su definición de sarcopenia, algoritmo diagnóstico y valores de referencia (19,20,21,22,23,24) por lo que no existen unos criterios diagnósticos universalmente reconocidos. En nuestro país, el más aceptado en la última década ha sido el propuesto por el *European Working Group on Sarcopenia in Old People* (EWGSOP) en el que definieron la sarcopenia en el año 2010 como un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de masa y función muscular (19), un cambio importante respecto a definiciones anteriores puesto que se incluyó la función muscular en la ecuación diagnóstica.

En el año 2018, el EWGSOP actualizó su definición y su algoritmo diagnóstico y la fuerza muscular pasó a un primer plano considerándose el principal criterio diagnóstico de sarcopenia y dejando a la cantidad muscular en un segundo nivel. Cuando un individuo presenta baja fuerza muscular se considera que presenta una probable sarcopenia, diagnóstico que se confirma con la presencia de baja cantidad o calidad muscular. El tercer parámetro diagnóstico, el rendimiento físico, se utiliza para

identificar la gravedad del síndrome puesto que se trata de un parámetro predictor de efectos adversos. Cuando en presencia de baja fuerza y cantidad/calidad muscular éste se encuentra bajo, la sarcopenia se considera grave (25).

La sarcopenia, actualmente definida como un trastorno generalizado y progresivo del músculo esquelético que involucra la pérdida acelerada de masa muscular y función se asocia a un aumento de resultados adversos entre los que se incluyen caídas, deterioro funcional, fragilidad y mortalidad (26). Aunque se observa principalmente en personas mayores, cada vez más se reconoce no solo como un problema relacionado con la edad, sino también un trastorno asociado a un amplio rango de enfermedades. Tal y como muestra la Figura 4, la sarcopenia en los adultos mayores tiene muchas causas y contribuyentes y generalmente la etiología es multifactorial, por lo que se reconoce como un síndrome geriátrico (19).



Figura 4: Mecanismos subyacentes a la sarcopenia relacionada con la edad.

La fuerza muscular, cuya pérdida también está asociada a la edad con una tasa de disminución anual que varía entre el 1,9 % y el 5,0 %, superior a la pérdida de masa muscular (27); es un importante indicador de salud en los ancianos, ya que se asocia con resultados adversos, disminución de la movilidad, caídas, discapacidad, reducción de la calidad de vida, estancias hospitalarias más largas y mayor mortalidad (28). La fuerza de agarre es la técnica más utilizada para valorar la fuerza muscular puesto que, pese a que

evalúa solo un grupo muscular, tiene una buena correlación con la fuerza muscular global en personas mayores que viven en comunidad y por lo tanto, con resultados de salud adversos (28). Algunos autores lo consideran como un biomarcador del estado de salud (29).

La variabilidad en algoritmos diagnósticos y puntos de corte hacen que la prevalencia de sarcopenia varíe considerablemente entre los diferentes estudios clínicos. Recientemente, en una revisión sistemática y metaanálisis con datos de 35 artículos y 58.404 personas en todo el mundo, se estimó una prevalencia general de sarcopenia del 10 % (30). Otra revisión sistemática, en la que se incluyeron estudios que utilizaban tanto los criterios diagnósticos del EWGSOP (25), del *Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS) (20) como del *International Working Group on Sarcopenia* (IWGS) (21), se obtuvieron prevalencias de sarcopenia del 51 % en hombres y del 31 % en mujeres en adultos mayores que vivían en residencias, del 23 % en hombres y del 24 % en mujeres en el caso de adultos mayores hospitalizados y por último, del 11 % en hombres y 9 % mujeres en el caso de aquellos adultos mayores que vivían en comunidad (31).

Teniendo únicamente en cuenta el algoritmo del EWGSOP, la prevalencia de sarcopenia en ancianos en comunidad varía entre el 1 y el 29 % (32). Un estudio reciente realizado en Valencia concluyó que en una población de 202 adultos mayores que vivían en comunidad, un 21,1 % y un 18,3 % de hombres y mujeres respectivamente presentaban probable sarcopenia y un 7,9 % y 7,3 % de hombres y mujeres respectivamente presentaban sarcopenia confirmada (33).

Se trata, por lo tanto, de una enfermedad muy prevalente en la que la identificación y el tratamiento precoz pueden reducir la discapacidad y la hospitalización de las personas mayores que la padecen. Actualmente existen cribados nutricionales para su detección (34) y el ejercicio de resistencia junto a la intervención nutricional parecen ser las terapias de elección (35). La sarcopenia, junto a la fragilidad, representan los conocidos como los “gigantes de la geriatría” modernos (36).

4. Fragilidad: definición, diagnóstico, fisiopatología y epidemiología

La fragilidad se definió en un consenso publicado en el año 2013 por un grupo de expertos como un síndrome geriátrico con múltiples causas y contribuyentes que se caracteriza por una disminución en la fuerza, la resistencia física y la función fisiológica del individuo que provoca un aumento de la vulnerabilidad a desarrollar dependencia y/o muerte (37). La fisiopatología de este síndrome engloba una disregulación de citocinas y hormonas inflamatorias, estrés oxidativo (EO), desnutrición, disfunción mitocondrial, sarcopenia y desequilibrios energéticos (38).

Al igual que la sarcopenia, la fragilidad presentaba numerosas definiciones y algoritmos diagnósticos sin embargo su viabilidad como herramienta clínica se vio reforzada cuando en el año 2001 Fried *et al.* definieron el conocido fenotipo de fragilidad física (39). Este modelo ha sido validado en múltiples estudios como un excelente predictor de malos resultados (40,41) y consta de cinco componentes: pérdida de peso involuntaria, fatiga crónica, baja actividad física, lentitud de la marcha y debilidad muscular.

Cuando un paciente cumple al menos tres de estos criterios se considera frágil y supone un reto para el sistema sanitario puesto que, en comparación con los ancianos robustos que no cumplen ninguno de los criterios mencionados, presenta una peor respuesta a la enfermedad con más complicaciones, estancias hospitalarias más largas con peores pronósticos clínicos y requiere en mayor porcentaje ayudas sociales e institucionalización. El término intermedio entre la fragilidad y la robustez, que engloba a todos aquellos pacientes que presentan alterados entre uno y dos criterios de los mencionados anteriormente, se conoce como prefragilidad y al igual que la fragilidad, es un factor de riesgo de mortalidad en los adultos mayores en comunidad (42).

De igual forma que la sarcopenia y la fragilidad presentan similitudes en la etiología, también comparten criterios diagnósticos tal y como puede observarse en la Figura 5: dos de los cinco criterios diagnósticos de fragilidad, la debilidad muscular y la lentitud en la marcha son dos de los tres criterios diagnósticos de sarcopenia. Por ello,

la sarcopenia es una importante causa de fragilidad a la vez que la presencia de fragilidad en los adultos mayores puede conducir a una pérdida de masa y función muscular y por lo tanto, a la sarcopenia.



Figura 5: Relación entre los criterios diagnósticos de sarcopenia y de fragilidad según el fenotipo de Fried (6).

Aunque el fenotipo de Fried es el método más utilizado y se considera la técnica gold estándar para el diagnóstico de fragilidad, existe otra herramienta también muy utilizada conocida como el Índice de Fragilidad, desarrollada como parte del *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA), que se basa en una teoría completamente diferente (43). Sus autores definen la fragilidad como un estado provocado por la acumulación de déficits a lo largo de la vida y basan su método diagnóstico en la teoría de que, aunque cada déficit individual no conlleve a una amenaza obvia o inminente de mortalidad (por ejemplo, la discapacidad auditiva), los déficits contribuyen acumulativamente a un mayor riesgo de muerte y por lo tanto, cuantos más déficits presenta un paciente, más probabilidades tiene de ser frágil (44). Los déficits pueden ser síntomas, signos, enfermedades, discapacidades, anomalías de laboratorio, radiográficas o electrocardiográficas o características sociales, y al igual que el fenotipo de fragilidad, el Índice de Fragilidad ha demostrado en una reciente revisión sistemática y metaanálisis ser un fuerte predictor de muerte entre las personas mayores (45).

La prevalencia de este síndrome es muy heterogénea y según la definición y la herramienta que se utilice para su diagnóstico, las condiciones clínicas del grupo estudiado o el país de residencia y condiciones socioeconómicas, varía considerablemente. En la edad geriátrica, los adultos mayores que viven en comunidad son probablemente el grupo con menores tasas de fragilidad y aun así ésta puede variar entre el 4-59 % según una revisión sistemática realizada el año 2012, acotándose a un 9,9 % en aquellos estudios que utilizan definiciones físicas de fragilidad, como es el fenotipo de Fried (46).

El año 2019, Manfredi *et al.* en un estudio realizado en 18 países europeos obtuvieron una prevalencia del 6 % y del 41,7 % de fragilidad y prefragilidad respectivamente en una población de entre 65 y 74 años, mientras que para una población de entre 75 y 84 años ésta aumentó hasta un 16 % y un 50,5 % (47). Se conoce, además, que existe una relación directa entre las mujeres y la prevalencia de fragilidad e inversa entre la educación y el nivel económico y la prevalencia de fragilidad (48).

Existe la posibilidad de mejorar la salud de estos pacientes, y por ello la fragilidad no debería considerarse un diagnóstico irreversible y unidireccional que conduce inevitablemente a los pacientes que la padecen a la discapacidad, si no como un proceso dinámico (49). Tal y como Gill *et al.* demostraron tras seguir durante 54 meses a una cohorte de 754 adultos mayores en comunidad, más de la mitad de los pacientes hicieron una transición entre categorías de fragilidad definida según los criterios Fried, y aunque fue más común el empeoramiento de prefragilidad a fragilidad, hasta un 23 % de los pacientes mejoraron su estado (50).

La consecuencia que más preocupa de este síndrome es la discapacidad marcada que puede llegar a provocar y su creciente prevalencia debido al envejecimiento poblacional. En el año 2000 la Unión Europea mostró sus predicciones para el año 2020 y el 2050 situando la prevalencia de fragilidad en un 30 y 50 % respectivamente en personas mayores de 65 años (5). Esto ha conducido a diferentes grupos de investigación durante las últimas décadas a buscar biomarcadores que se asocien a la fragilidad y permitan su diagnóstico de forma rápida y precoz.

El aumento del estrés oxidativo es uno de los cambios fisiológicos que se ha relacionado con el envejecimiento a lo largo de las últimas décadas y que se ha visto que

está directamente relacionado con la aparición de sarcopenia y fragilidad en la población anciana, por lo que se ha propuesto como un interesante biomarcador para detectar estos síndromes geriátricos (6).

5. Estrés oxidativo: biomarcadores de sarcopenia y fragilidad

El estrés oxidativo es la consecuencia de un desequilibrio entre moléculas pro-oxidantes y antioxidantes que conduce a daños en las células y lesiones en los tejidos. El agotamiento de los sistemas antioxidantes es una de las razones de la presencia de este estrés, que resulta en una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) o radicales libres (RL) (51). El EO ha demostrado estar asociado a enfermedades relacionadas con la edad como el cáncer, la diabetes, la enfermedad renal crónica, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como con los síndromes geriátricos fragilidad y sarcopenia (38).

Hasta hace algunos años, tal y como sostiene la conocida teoría del EO en el envejecimiento, se aceptaba que la pérdida de funcionalidad asociada a la edad se debía al daño oxidativo que reciben las macromoléculas a consecuencia de un aumento de las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno. Sin embargo, en los últimos años se han publicado estudios que no apoyan esta teoría y que demuestran que el EO no se asocia al envejecimiento en sí, sino al envejecimiento sin éxito, también conocido como fragilidad (5,38). Tal y como refleja la Figura 6, el envejecimiento saludable se logra mediante el mantenimiento de una homeostasis redox a medida que se envejece mientras que la fragilidad y la discapacidad son el resultado de un aumento del daño oxidativo durante el envejecimiento.

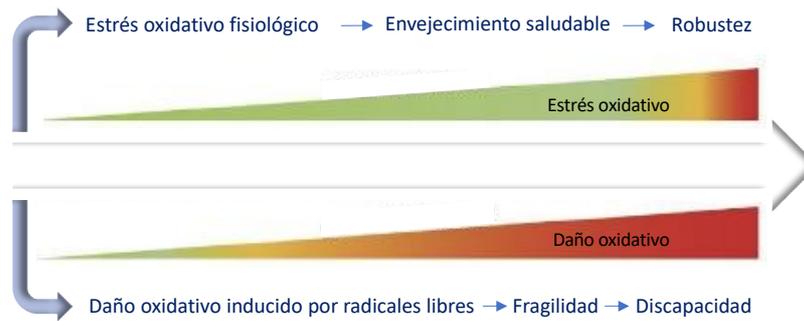


Figura 6: Escalas de intensidad que van desde el estrés oxidativo fisiológico hasta una carga oxidativa tóxica (modificado de (38)).

Un estudio realizado el año 2007 fue el primero en relacionar el EO con uno de los criterios que se utilizan para el diagnóstico de la fragilidad y la sarcopenia, la fuerza muscular disminuida (52). Esta relación entre el EO y la fragilidad y la sarcopenia puede ser explicada por diferentes hipótesis. En primer lugar, por el daño que provoca el EO a nivel del sistema musculoesquelético: el estrés oxidativo aumenta el calcio intracelular, lo que promueve la actividad proteasomal y acelera la degradación muscular. A su vez, se altera la capacidad de las células musculares para eliminar las mitocondrias disfuncionales, lo cual contribuye a una mayor producción de ROS y da como resultado una disfunción mitocondrial progresiva que crea un círculo vicioso. Además, la producción de ROS provoca una disminución de los mioblastos y una apoptosis de las células musculares. Todo ello conduce a una pérdida de función y masa muscular y como consecuencia, una reducción en la actividad física diaria, tres de los criterios diagnósticos de fragilidad (53,54).

En segundo lugar, la activación inmunitaria que puede provocar el EO a través de componentes celulares oxidados. Se ha observado una asociación directa entre fragilidad y niveles elevados de inflamación, marcada por niveles elevados de interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y factor VIII, independientemente de los estados de enfermedad crónica comunes (55). El aumento de citocinas proinflamatorias puede influir en la fragilidad, ya sea directamente al promover la degradación de proteínas o indirectamente al afectar importantes vías metabólicas que agravan el estado nutricional. (56)

Y por último, la mayor prevalencia en los pacientes frágiles de otras enfermedades crónicas como la enfermedad cardiovascular, la demencia, la obesidad o la DM que aumentan la producción de ROS y el EO (57,58). Se ha postulado que, pese a que hay una disminución en la tasa metabólica en reposo con el envejecimiento, esta tasa aumenta cuando aparecen enfermedades crónicas en las últimas etapas de la vida a consecuencia de la mayor demanda energética necesaria para mantener la homeostasis celular, lo cual podría provocar una producción excesiva de RL por parte de las mitocondrias (59).

Uno de los principales puntos débiles en el conocimiento del estrés oxidativo es la falta de biomarcadores validados para el diagnóstico clínico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido a los marcadores biológicos como cualquier sustancia, estructura o proceso capaz de medirse en el cuerpo o en sus productos y que influye o predice la incidencia de un suceso o una enfermedad. Además, para ser de utilidad clínica, un marcador biomarcador debe ser estable, encontrarse en tejidos de fácil acceso y que su medición sea económicamente razonable para poder medirlo de forma reproducible a gran escala (60).

En las últimas décadas se han utilizado diferentes biomarcadores que cumplen dichas características para valorar el EO, como la actividad de enzimas antioxidantes, la concentración de indicadores de daño a biomoléculas y del estado antioxidante total o la concentración de antioxidantes de bajo peso molecular tanto en muestras sanguíneas como de orina.

Una revisión sistemática reciente en la que se recogieron estudios que valoraban el EO mediante diferentes biomarcadores como la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas, los isoprostanos, la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, el malodialdehído (MDA), la relación de glutatión reducido/oxidado, el 4-Hidroxi-2-nonenal y proteínas carboniladas, reveló evidencia consistente de elevación de marcadores de EO a nivel periférico en sujetos ancianos frágiles (61).

Tanto el MDA como las proteínas carboniladas miden de forma directa el impacto químico directo de las ROS en los sistemas biológicos. El MDA es un producto de peroxidación lipídica que ha demostrado recientemente estar involucrado en el desarrollo de patologías como el cáncer, la DM2 y enfermedades cardiovasculares y

neurológicas entre otras (62). Por otro lado, las proteínas carboniladas son proteínas con grupos carbonilo generados por la oxidación de cadenas de aminoácidos que forman productos finales de glicosidación avanzada. Una carbonilación acumulativa de proteínas ha demostrado afectar a la estructura y función de las proteínas y se ha visto que está relacionada con enfermedades relacionadas con la edad como la DM2 (63).

En 2009, Serviddio *et al.* determinaron MDA en una muestra sanguínea en una población de 62 adultos mayores que vivían en comunidad y lo relacionaron con la fragilidad, diagnosticada mediante el fenotipo Fried, obteniendo una relación significativa entre la fragilidad y un mayor estrés oxidativo (64). Por otro lado, Kawamoto *et al.* han conseguido demostrar que una menor fuerza de prensión de la mano, indicador de la fuerza muscular global y criterio diagnóstico de sarcopenia y fragilidad, se asocia a un mayor de estrés oxidativo determinado por MDA-LDL en adultos mayores que viven en comunidad (65). Además, este marcador de EO también se ha relacionado con bajo rendimiento cognitivo y con la presencia de DM, dos condiciones muy prevalentes en los pacientes frágiles (66).

A su vez, una elevada concentración de proteínas carboniladas se ha relacionado en diferentes estudios con una menor fuerza de prensión de la mano (52) y un menor rendimiento físico (67), dos criterios diagnósticos tanto de fragilidad como de sarcopenia, así como directamente con la presencia de fragilidad (68) en adultos mayores, tanto en comunidad como hospitalizados. Además, Gonzalo-Calvo *et al.* han demostrado que los adultos mayores con elevado EO, expresado como proteínas carboniladas, presentan una mayor dependencia funcional severa (69).

Recientemente, gracias al Estudio de Toledo sobre el Envejecimiento Saludable, se sabe que ambos marcadores de EO, el MDA y las proteínas carboniladas, se relacionan con la fragilidad pero no con la longevidad ni el género en la población mayor que vive en la comunidad (59) y por ello, se han situado como unos de los biomarcadores de fragilidad y sarcopenia más interesantes.

6. Diabetes mellitus y su relación con la fragilidad

El músculo, a parte de su fundamental papel en la motricidad, es esencial para la homeostasis metabólica ya es una pieza clave en la absorción de glucosa, el almacenamiento de glucógeno, la oxidación de lípidos, la liberación de aminoácidos y la producción de energía y por lo tanto, tiene una importante relación con la diabetes mellitus (17).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica compleja y multifactorial con una prevalencia muy elevada que se caracteriza por un metabolismo anormal de los carbohidratos, lípidos y proteínas que conduce a una hiperglucemia crónica (70). Su prevalencia en mayores de 65 años llega a alcanzar el 30 % y puede reducir la esperanza de vida entre 7,3 y 9,5 años cuando el diagnóstico se hace después de los 60 años (71).

A medida que la enfermedad avanza aparecen complicaciones crónicas que afectan a diferentes órganos y provocan una pérdida de la reserva funcional del paciente y por lo tanto un deterioro funcional. Esto se ve acentuado en la población geriátrica y contribuye a la aparición de síndromes geriátricos como la fragilidad tal y como se muestra en la Figura 7 (72,73).

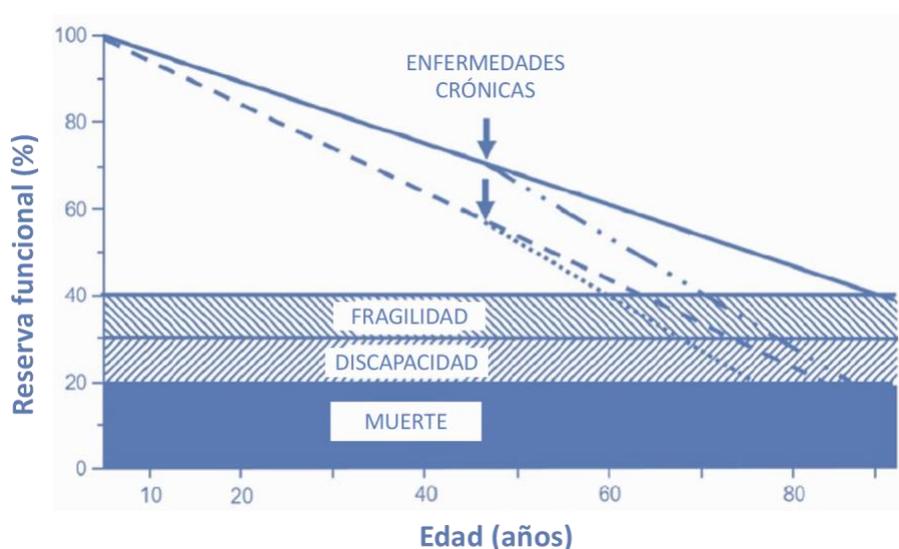


Figura 7: Influencia de las enfermedades crónicas como la diabetes en la pérdida de reserva funcional relacionada con el envejecimiento (modificado de (2)).

La pérdida de reserva funcional conlleva cambios en la composición corporal y la importancia de valorar estos cambios se hizo evidente cuando diferentes estudios clínicos relacionaron, en pacientes con diagnóstico de DM, una baja cantidad de masa magra con un peor control glucémico (74).

Pese a que no existen muchos estudios longitudinales diseñados exclusivamente para la valoración de los cambios en la composición corporal de adultos mayores diabéticos respecto a no diabéticos, en el año 2009 se evidenció en una población de 2.675 adultos mayores agrupados en diabéticos con diagnóstico previo, diabéticos sin diagnóstico previo y no diabéticos, que los mayores con DM perdían anualmente 0,34 kg y 0,22 kg (sin diagnóstico y con diagnóstico previo respectivamente) de MM respecto a los 0,198 kg que perdían los que no padecían la enfermedad (75). Estos resultados se han repetido posteriormente de forma semejante en otros estudios clínicos, siendo generalmente la masa magra apendicular la principal afectada (10,76,77).

Algo similar sucede con la fuerza muscular, especialmente la de los miembros inferiores: la hiperglucemia se asocia a una fuerza muscular baja de forma persistente con la edad, y aunque parece que la principal causa de esta pérdida de funcionalidad muscular es la neuropatía periférica que se asocia a la diabetes, se necesita de más estudios que evalúen si un mejor control glucémico podría paliar estos efectos (78).

Son muchos los factores que intervienen en la afectación muscular en los pacientes con DM2. En primer lugar, se sabe que la exposición prolongada de células y tejidos humanos a la hiperglucemia promueve per se la acumulación de productos finales de glicosilación avanzada en el músculo esquelético, que a su vez se correlaciona con una menor fuerza de agarre y una velocidad de la marcha más lenta (79). En segundo lugar, la acción anabólica de la insulina en el músculo puede perderse progresivamente en la DM2 debido a la alteración de la sensibilidad a la insulina asociada con esta enfermedad, induciendo una disminución de la síntesis de proteínas y un aumento de su degradación, conduciendo en última instancia a una reducción de la masa y la fuerza muscular (80).

Por otra parte, la presencia de complicaciones crónicas de la DM, como la neuropatía periférica (que puede afectar a la fuerza muscular), la nefropatía diabética (que puede afectar a la masa muscular), la enfermedad vascular periférica (que puede

provocar isquemia muscular y contribuir a una menor fuerza y masa muscular) o la retinopatía (que puede provocar pérdida de equilibrio o inestabilidad y por lo tanto reducción en la actividad física) también contribuyen a una mayor presencia de sarcopenia en la población diabética mayor (81). Además, el grado de este daño a través de complicaciones crónicas se ha relacionado con el grado de producción ROS y, en consecuencia, con el EO (70).

Entre todos estos factores que contribuyen a la afectación muscular, el EO provocado por la DM2 ha demostrado tener un importante papel y por lo tanto es esperable, no solo por la peor condición física a la que conducen la pérdida de masa y función muscular sino también por las complicaciones que se asocian a la enfermedad, que los ancianos con diabetes presenten tasas de fragilidad y sarcopenia más elevadas que la población adulta mayor no diabética. Según un metaanálisis publicado recientemente, pese a la heterogeneidad de las técnicas diagnósticas, los diferentes grupos de edad y la variabilidad en la etnicidad de los pacientes estudiados, la prevalencia de fragilidad esperable en ancianos diabéticos en comunidad mayores de 60 años es de entre un 10 y un 25 % (82). Cuando la técnica diagnóstica de fragilidad se acota al fenotipo Fried, la prevalencia se sitúa en un 13 % según un metaanálisis publicado el año 2020 (83) y en un 16,3 % según otro realizado el año 2021 (84).

En cuanto a la presencia de sarcopenia dentro de la población diabética, según los estudios epidemiológicos también tiene un amplio rango que varía entre 7 y 29 % por diferentes causas: variabilidad en los criterios diagnósticos, diferentes métodos para la medición cuantitativa de la masa muscular u origen étnico de la población de estudio (81). Pese a dicha variabilidad, un metaanálisis reciente ha confirmado que la prevalencia de sarcopenia es mayor, de forma estadísticamente significativa, en la población mayor diabética respecto a la no diabética (85).

Sin embargo, la relación entre la fragilidad y la sarcopenia y la DM2 es bidireccional. Los cambios en la composición corporal que se asocian a la fragilidad y a la sarcopenia, especialmente la pérdida de masa muscular, son desfavorables a nivel metabólico y junto al aumento de EO asociado al diagnóstico, que ha demostrado tener efectos negativos sobre el metabolismo de la glucosa, podrían favorecer la aparición de DM2 en los adultos mayores frágiles (70,86).

En las últimas décadas se han descrito diferentes fuentes de especies reactivas del oxígeno en pacientes con diabetes o prediabetes como la oxidación mitocondrial, la óxido nítrico sintasa endotelial o la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa y se ha demostrado que su presencia provoca una absorción deficiente de glucosa en las células musculares y grasas, así como una secreción de insulina por las células beta del páncreas disminuidas (86).

En modelos animales, se ha visto como la reducción de este estrés mediante un inhibidor de la NADPH oxidasa, la apocinina, mejora el metabolismo glucosado lo cual confirma lo anterior y conduce a algunos autores a afirmar que el EO podría ser una importante diana terapéutica futura para evitar la progresión de la prediabetes a la DM y evitar las complicaciones más importantes de la enfermedad (86,87).

7. Relación entre estrés oxidativo, fragilidad y diabetes mellitus

En los pacientes geriátricos, tal y como se introducía en el primer apartado, es muy prevalente la coexistencia de diferentes patologías con mecanismos fisiopatológicos en común en las que el tratamiento individualizado se hace cada vez más complicado, puesto que para que el tratamiento de una de las patologías sea exitoso se debe considerar y tratar también la otra. Esto es lo que ocurre con la fragilidad y la diabetes en los adultos mayores, ya que comparten como mecanismo fisiopatológico común el estrés oxidativo, tal y como puede observarse en la Figura 8 de forma esquemática.

Por una parte, el envejecimiento favorece la aparición de fragilidad debido a la mayor presencia de enfermedades crónicas en estos pacientes, la mayor inactividad física que estas enfermedades provocan y, consecuentemente, la pérdida de masa y función muscular. Por otra, el envejecimiento provoca una disfunción de las células beta y favorece la presencia de DM2. Estamos por lo tanto ante dos patologías muy prevalentes en los pacientes geriátricos.

Además, la presencia de cada una de estas dos patologías favorece el desarrollo de la otra: mientras que la baja masa muscular y el deterioro metabólico que presentan los pacientes frágiles aumenta el riesgo de padecer DM2, la evolución de la DM2 y la aparición de sus complicaciones crónicas provoca en muchas ocasiones el desarrollo de fragilidad.

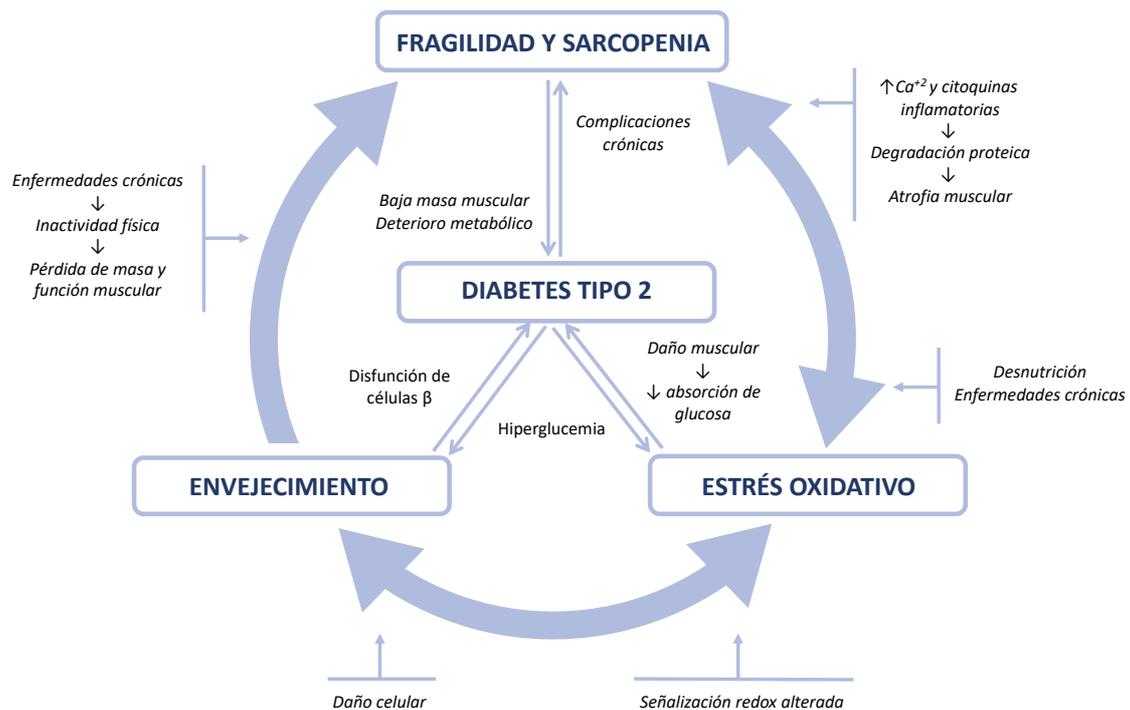


Figura 8: Relación entre diabetes mellitus tipo 2, fragilidad, envejecimiento y estrés oxidativo (88).

En la relación entre la fragilidad y la DM durante el envejecimiento se añade un tercer factor muy importante, el estrés oxidativo, que presenta una relación bidireccional con ambas patologías. El EO provoca un aumento del calcio intracelular y de citoquinas inflamatorias, lo que conduce a una degradación proteica y a una atrofia muscular que favorece la aparición de fragilidad. A su vez, este daño a nivel muscular repercute directamente sobre la absorción de glucosa y, por lo tanto, aumenta el riesgo de DM. Por otro lado, los pacientes frágiles presentan frecuentemente estados nutricionales deficitarios y otras enfermedades crónicas que aumentan el EO, lo mismo que ocurre con la hiperglucemia crónica que presentan los adultos mayores diabéticos.

Por todo ello, en los últimos años se ha destacado la importancia de la valoración de la coexistencia de estas dos condiciones en guías internacionales sobre la DM y se ha

propuesto el EO como posible diana terapéutica tanto en la fragilidad como en la diabetes (82).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

La prevalencia de sarcopenia y fragilidad en la población geriátrica con diabetes mellitus tipo 2 es mayor que la que presenta la población adulta mayor general. Múltiples estudios clínicos han demostrado que existe una asociación entre ambas patologías ya que el diagnóstico de una favorece la aparición de la otra: mientras que la pérdida de masa muscular asociada a la fragilidad y sarcopenia provoca un deterioro metabólico que favorece el diagnóstico de diabetes, la hiperglucemia mantenida presente en los diabéticos provoca un daño a nivel muscular que puede conducir al diagnóstico de fragilidad y sarcopenia.

El estrés oxidativo, mecanismo fisiopatológico que comparten ambos síndromes geriátricos, está implicado no solo en su aparición sino también en su progreso. Por ello, en los últimos años se han utilizado diferentes biomarcadores de estrés oxidativo en sangre para estudiar las posibles implicaciones y se ha postulado este estrés como posible diana terapéutica en la diabetes.

Hipótesis de trabajo:

La prevalencia tanto de fragilidad como de sarcopenia en una población diabética de edad avanzada debe ser mayor a la descrita en la población mayor de 65 años sana y además irá asociada a un mayor estrés oxidativo en sangre.

Por ello, se han planteado los siguientes objetivos:

Objetivos nº1:

Estudiar la prevalencia de fragilidad y sarcopenia en una población mayor de 65 años con diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo nº2:

Analizar la asociación de parámetros de estrés oxidativo en sangre con la presencia de fragilidad y sarcopenia en adultos mayores con diabetes tipo 2.

III. SUJETOS Y MÉTODOS.

1. Sujetos

El grupo de estudio lo han constituido 100 pacientes mayores de 65 años, 48 hombres y 51 mujeres, con una edad media de 70 años diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 mediante glucemia basal > 126 mg/dl y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 6,5 %, o antecedente de DM tipo 2 en tratamiento con fármacos antidiabéticos. Todos ellos fueron reclutados de las consultas externas del Servicio de Endocrinología y Nutrición del propio centro.

1.1 Criterios de inclusión.

Para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes tenían que cumplir cada una de las siguientes características clínicas:

- Edad igual o superior a 65 años.
- Tener diagnóstico clínico de diabetes mellitus tipo 2.
- Presentar un valor de HbA1c < 9 %.
- Recibir tratamiento con el antidiabético oral metformina.
- No estar tratados con alopurinol.
- Ser capaz de deambular sin ayuda.

La idea de los anteriores criterios de inclusión fue que todos los diabéticos que formaron la cohorte no presentaran un descontrol metabólico grave de la enfermedad, por ello el criterio de exclusión de hemoglobinas glicosiladas superiores al 9 %, y evitar la posible influencia de determinados medicamentos como el alopurinol y la metformina sobre la masa muscular.

El alopurinol es un fármaco inhibidor de la xantina oxidasa (XO) que se utiliza comúnmente para tratar la hiperuricemia del que existen estudios que destacan su papel en la prevención de la pérdida de fuerza y de masa muscular controlando el estrés oxidativo (89). Debido a que la hiperuricemia se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes (90), el porcentaje de pacientes candidatos a entrar en el estudio que estarían recibiendo tratamiento con alopurinol se esperaba

elevado, por lo que se decidió excluir este grupo de pacientes y eliminar su influencia sobre la masa y función muscular.

La metformina, por otro lado, es un fármaco antidiabético oral del tipo biguadina que se utiliza como primera línea de tratamiento de la DM si no existen contraindicaciones (91). Su influencia en la composición corporal se ha estudiado y diferentes autores han demostrado que la metformina aumenta la MM y disminuye la FM en pacientes con reciente diagnóstico de DM o en riesgo de padecer la enfermedad (92). Sin embargo, en pacientes diabéticos en los que no se tiene en cuenta la edad o el tiempo de evolución de la enfermedad no se ha visto esta influencia (93). En este caso, con la finalidad de eliminar el posible sesgo del fármaco sobre la composición corporal de la cohorte se decidió que se consideraría un criterio obligatorio para inclusión en el estudio.

La necesidad de deambular sin ayuda radica en la prueba que se utilizará para valorar el rendimiento físico del paciente, el test de velocidad de la marcha. Con la finalidad de hacer un grupo comparable con características similares, todo paciente candidato debía de poder andar sin ayuda de terceras personas o ayudas técnicas como muletas o bastones.

1.2 Criterios de exclusión.

Tras comprobar los criterios de inclusión, se revisaban los de exclusión para determinar definitivamente si el paciente se incluía o no en el estudio. Quedaban excluidos aquellos que presentaban alguno de los siguientes síntomas, diagnósticos o patologías asociadas:

- DM tipo 1.
- Amputaciones del miembro inferior.
- Polineuropatía diabética avanzada diagnosticada mediante el NDS (*Neuropathy Dissability Score*), considerándose criterio de exclusión una puntuación superior a seis.
- Retinopatía diabética proliferativa o amaurosis diagnosticada mediante un examen de fondo de ojo.

- Insuficiencia renal diagnosticada mediante aclaramiento, considerándose criterio de exclusión un aclaramiento $< 30\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$.
- Hipotiroidismo no controlado diagnosticado mediante los niveles de tirotrópina (TSH).
- Cardiopatía isquémica diagnosticada en un periodo inferior a seis meses.
- Enfermedad coronaria diagnosticada en un periodo inferior a seis meses.
- Insuficiencia cardíaca diagnosticada mediante la escala NYHC (*New York Heart Association*), considerándose criterio de exclusión una puntuación superior a dos.
- Cirrosis hepática.
- Enfermedad oncológica activa.
- Enfermedades sistémicas.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) grave.
- Demencia.
- Edemas o trastornos graves de la regulación hídrica.
- Tratamiento con corticoides orales reciente durante un periodo superior a 30 días.

Estos criterios de exclusión buscaban evitar que pacientes con enfermedades que pueden aumentar la prevalencia de sarcopenia y/o fragilidad, como las enfermedades oncológicas o las demencias se incluyeran y variaran dichas prevalencias.

Además, se excluyeron aquellos con complicaciones graves de la DM avanzadas como la polineuropatía diabética para seguir en la línea de los criterios de inclusión: que la enfermedad de base que estudiada estuviera controlada. Se incluyeron criterios de exclusión como las amputaciones o la edematización del paciente puesto son algunas de las contraindicaciones para la realización de la técnica de valoración de la composición corporal, la impedancia bioeléctrica.

Todos los criterios, tanto de exclusión como de inclusión se comprobaron en la historia clínica electrónica mediante el programa utilizado en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, el *Orion Clinic*. Una vez confirmado que los pacientes eran candidatos a participar en el estudio se contactó con ellos con el fin explicarles la finalidad del estudio y de concretar una cita si estaban de acuerdo en participar.

2. Métodos

2.1 Diseño del estudio.

Se ha diseñado un estudio observacional en el que los sujetos han sido evaluados en una sola ocasión. El estudio presenta una primera parte descriptiva transversal con el fin de determinar la prevalencia de sarcopenia y fragilidad en un grupo de pacientes diabéticos de avanzada edad; y una segunda parte analítica de casos-controles en el que los pacientes diabéticos se han estudiado según su condición de frágiles o no frágiles con la finalidad de ver diferencias en los parámetros de estrés oxidativo y composición corporal.

2.2 Toma de datos.

En el primer y único día de visita, antes de iniciar el protocolo de recogida de datos, se facilitó a los pacientes la Hoja de Información al Paciente (Anexo 1), en la que se explicaba de forma detallada toda la información del estudio y su implicación en el mismo, así como las condiciones de participación. Una vez leída la hoja y todas las dudas resueltas, si el paciente accedía a formar parte del estudio se le solicitaba que firmara el documento de Consentimiento Informado (Anexo 2), también firmado por el profesional encargado de la toma de datos. Acto seguido se pasaba a la toma de datos.

En primer lugar, se procedió a la extracción sanguínea en la Unidad de Pruebas Funcionales del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Cuando se citaba al paciente, se le informaba de que para la realización del análisis debía acudir a la cita con un ayuno mínimo de 12 horas, sin haber hecho ejercicio físico en las últimas 8 horas y habiendo tomado su tratamiento crónico, aunque con la mínima ingesta hídrica posible. Con estas restricciones se aseguró el correcto resultado de los valores analíticos, así como los de composición corporal.

Además de las muestras enviados al laboratorio central del Hospital Clínico de Valencia se extrajeron aproximadamente 2 ml de sangre que, en un tubo BD Vacutainer® con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) como anticoagulante (Becton Dickinson,

Estocolmo, Suecia), se llevaban al laboratorio del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, donde se determinaban los parámetros de estrés oxidativo.

En el mismo momento de la extracción sanguínea se tomaba la presión arterial, se tallaba, se pesaba y se realizaba el análisis de composición corporal mediante bioimpedancia al paciente, aún en ayunas, con el fin de que los resultados obtenidos de todos los pacientes fueran comparables entre sí.

Finalmente se pasaba con el paciente a la consulta donde se recogían una serie de datos clínicos y antropométricos mediante una hoja de recogida de datos, datos nutricionales mediante un Recordatorio 24 horas y un cuestionario de Frecuencia de Consumo, y por último se valoraba la capacidad funcional midiendo la velocidad de la marcha y la fuerza muscular.

A continuación, se detallan todos los datos recogidos según el tipo de variable:

2.2.1 Datos clínicos:

El primer dato clínico que se tomaba del paciente era la presión arterial. En la Unidad de Pruebas Funcionales, antes de que el profesional de enfermería extrajera la muestra sanguínea se solicitaba al paciente que se sentara y se relajara durante cinco minutos en una butaca. Tras estos minutos, con el brazo dominante apoyado a la altura del corazón se tomaba la presión arterial con un tensiómetro analógico utilizando el valor medio de tres mediciones separadas 5 minutos.

En la base de datos se registró la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica, ambas en mmHg (milímetros de mercurio). Además, se clasificó a cada paciente como hipotenso, normotenso o hipertenso teniendo en cuenta la medicación pautada.

A continuación, con la ayuda del programa *Orion Clinic* se obtenía el tratamiento farmacológico habitual del paciente, registrando en la base de datos si en el momento de la visita tenía pautados:

- Otros fármacos antidiabéticos aparte de la metformina

- Insulina
- Fármacos hipolipemiantes
- Fármacos antiagregantes plaquetarios

También se registraban las complicaciones crónicas de la diabetes que reflejaban en la historia clínica electrónica en *Orion Clinic*, con la limitación de que no siempre eran diagnosticadas por médicos de atención especializada, sino de atención primaria en centros de salud, cuyo programa de trabajo es diferente. Sería, por lo tanto, fácil que exista un infradiagnóstico de estas complicaciones en la cohorte estudiada. Las complicaciones registradas en la base de datos y estudiadas en el análisis estadístico son:

- Microalbuminuria
- Macroalbuminuria
- Enfermedad renal crónica
- Cardiopatía isquémica
- Arteriopatía periférica
- Accidente cerebrovascular
- Neuropatía periférica
- Neuropatía autónoma
- Pie diabético
- Retinopatía preproliferativa
- Retinopatía proliferativa

Por último, se registraba la edad, los años de evolución de la DM y los hábitos tóxicos obtenidos bien a partir de la historia clínica electrónica o bien referenciados por el paciente.

2.2.2 Datos antropométricos:

El paciente se pesaba sin zapatos y con las mínimas prendas de ropa posibles mediante una báscula digital de la marca SECA con tallímetro incluido con una precisión de 0,1 g. Además, se le preguntaba por su peso habitual.

Para obtener la talla mediante el tallímetro incorporado en la báscula se colocaba al paciente de pie descalzo, con talones, glúteos, espalda y región occipital en contacto con el plano vertical del tallímetro. Con los talones juntos y los pies separados 45°, se le solicitaba al paciente que realizara una inspiración profunda y, comprobando que la cabeza se encontraba en el plano de Frankfort horizontal, se anotaba la medición en metros.

A partir de estos dos datos se calculó el índice de masa corporal y en la base de datos se incluyó tanto su valor en kg/m^2 como la clasificación del paciente. La clasificación del IMC se hizo con los valores mostrados en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación del índice de masa corporal en adultos mayores (94)

ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN ADULTOS MAYORES	
DESNUTRICIÓN	< 18,5 kg/m^2
BAJO PESO	18,5 - 22 kg/m^2
NORMOPESO	22,1 - 26,9 kg/m^2
SOBREPESO	27 - 29,9 kg/m^2
OBESIDAD	$\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$

Se tomaron tres circunferencias de cada paciente: la circunferencia de la pantorrilla, la circunferencia braquial o del brazo y la circunferencia de la cintura. Para las tres se utilizó una cinta ergonómica, flexible e inextensible de la marca Cescorf y se registraron sus valores en centímetros a partir de la media de tres mediciones consecutivas.

La CP se considera la parte más prominente del músculo gastrocnemio y para su correcta medición se situó al paciente sentado con la pierna derecha descubierta y formando un ángulo de 90°. Esta circunferencia es un fiable indicador del riesgo de desnutrición en el adulto mayor pues refleja el estado muscular (95).

Para la medición de la CB el paciente, que puede permanecer sentado, debía descubrirse hasta el hombro y doblar el brazo formando un ángulo de 90° de manera que la palma de la mano quede mirando hacia el suelo. La circunferencia se mide en el punto medio de la distancia entre el acromion y el olécranon. La circunferencia braquial se utiliza como indicador de la masa corporal total (96).

Por último, para la medición de la CC se solicitaba al paciente que se colocara de pie, con los pies juntos y los brazos relajados a cada lado del cuerpo con la palma de la mano hacia el interior. La circunferencia se mide en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca. Este perímetro se correlaciona con la grasa visceral, la más asociada a la enfermedad cardiovascular (97).

El único pliegue que se tomó a la cohorte de diabéticos fue el pliegue tricípital (PT) situado en la línea media entre el acromion y el olécranon. Para su correcta medición, se situaba al paciente de pie, con los brazos relajados y una vez detectado el punto medio se atrapaba con los dedos índice y pulgar las capas de piel y tejido adiposo y se pinzaba el pliegue durante dos segundos, sin soltar los dedos, hasta que la aguja se enlentecía. Se utilizó un plicómetro Holtain LTD CRYMYCH regulado a presión 10 g/mm² y su valor se registró en milímetros. El pliegue tricípital, al igual que el resto de los pliegues, se utiliza para valorar la cantidad de tejido adiposo subcutáneo (98).

A partir de la circunferencia braquial y el pliegue tricípital se calculó y se añadió a la base de datos el área muscular del brazo (AMB) calculada mediante la siguiente fórmula y expresada en centímetros cuadrados:

$$AMB = \frac{CB^2 - (3,14 \times PT)^2}{4 \times 3,14}$$

Para ajustarla al género, se restaron 10 cm en los hombres y 6,5 cm en las mujeres (99).

2.2.3 Datos de composición corporal:

En nuestro estudio se ha utilizado una bioimpedancia *NutriLab*, de la marca comercial Akern. La medición se ha realizado mediante la técnica estándar, usando una monofrecuencia de 50 kHz y la colocación de 4 electrodos (dos a nivel de la mano y otros dos a nivel del pie homolateral) (100).

Como se ha comentado al inicio del apartado, la medición de la composición corporal se realizó con el paciente en ayuno mínimo de 8 horas. Además, previo a la

medición se les solicitaba que vaciaran la vejiga, se quitaran todos los objetos metálicos (anillos, collares, cinturones...) y que se tumbaran en posición horizontal 5-10 minutos para asegurar una correcta distribución de los fluidos corporales.

Para realizar el análisis, el sujeto debía colocarse en posición supina sobre una superficie no conductora, en nuestro caso una cama hospitalaria disponible en la sala de pruebas funcionales del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Una vez tumbado se aseguraba que las extremidades del paciente, tanto superiores como inferiores no tuvieran contacto, ni entre ellas ni con el torso. Se puede ver la posición correcta del paciente en la Figura 9.

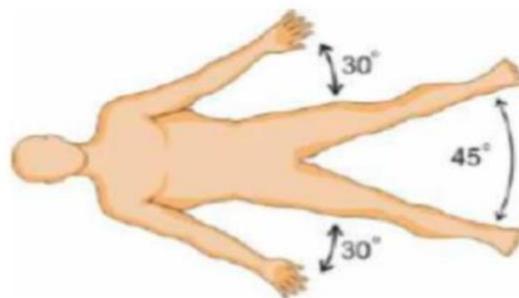


Figura 9. Posición del paciente para la correcta realización del análisis de bioimpedancia (101).

Se colocaron cuatro electrodos de un solo uso, dos en la mano y dos en el pie del lado dominante del cuerpo. Tal y como se observa en la Figura 10, se dejó un espacio de 5 centímetros entre el electrodo distal y el proximal de cada extremidad y se unió el cable tetrapolar con el color rojo en la parte distal y el color negro en la parte proximal.

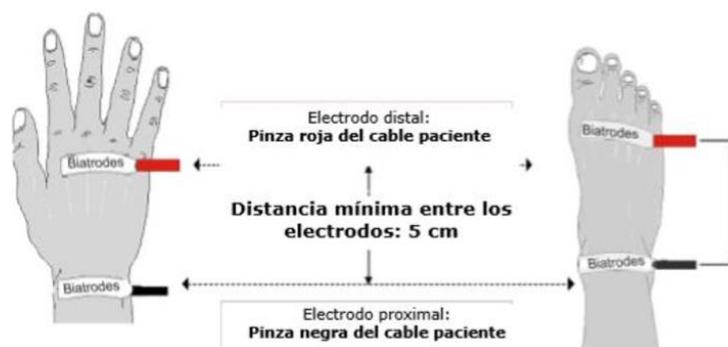


Figura 10. Colocación de los electros tetrapolares para la correcta realización del análisis de bioimpedancia (101).

En aquellos pacientes que referían prótesis, implantes o fístulas arteriovenosas los electrodos se colocaron en el hemisoma opuesto.

Del análisis de composición corporal realizado mediante BIA se registraron los siguientes parámetros para ser luego analizados estadísticamente:

- Resistencia (Ω)
- Reactancia (Ω)
- Ángulo de fase ($^\circ$)
- Agua corporal total (L)
- Índice de masa grasa (kg/m^2)
- Índice de masa magra (kg/m^2)
- Índice de masa muscular esquelética (kg/m^2)
- Índice de masa muscular esquelética apendicular (kg/m^2)
- Índice de masa celular (kg/m^2)

2.2.4 Datos de funcionalidad muscular:

Se registró el ejercicio físico semanal y la actividad física habitual de los pacientes por su gran influencia sobre la composición corporal. El ejercicio físico se registró tanto en forma de minutos semanales como en forma de variable cualitativa clasificando el ejercicio físico en ligero, moderado e intenso (ligero por debajo de 350 minutos semanales, moderado entre 350 y 450 minutos semanales e intenso cuando superaba los 450 minutos a la semana). Por otro lado, la actividad física habitual se registró en forma de equivalentes metabólicos (METS) cada 14 días y se clasificó a los pacientes en sedentarios (<1250 METS/14días), moderadamente activos (1250-2999 METS/14días), activos (3000-4999 METS/14días) y muy activos (>5000 METS/14días) según los METS/14 días que obtenían.

Por último, se determinó la fuerza muscular y el rendimiento físico, dos parámetros que orientan sobre la funcionalidad muscular y que se utilizan como criterios diagnósticos en la sarcopenia.

En este estudio se ha utilizado la fuerza de agarre como técnica para la cuantificación de la fuerza muscular mediante un dinamómetro digital de la marca Jamar®, modelo Plus+ con cinco posiciones ajustables.

No existe un consenso sobre la postura más adecuada para la medición de la fuerza muscular mediante dinamometría, pero en el año 2011 se publicó, por un grupo de investigadores de la Universidad de Southampton, un protocolo estandarizado para los estudios realizados en adultos mayores que tiene en cuenta las recomendaciones de la *American Society of Hand Therapists* (ASHT) (102). Especifican:

- El paciente debe de estar sentado en una silla con reposabrazos, con los pies en el suelo y la espalda pegada al respaldo de la silla.
- Las muñecas se deben situar al final del reposabrazos, en posición neutral, y en el momento de la medición el profesional pondrá la palma de su mano en la base del dinamómetro para sostener su peso.

En este estudio se siguieron dichas recomendaciones y se registró la fuerza máxima de la mano dominante obtenida a partir de tres mediciones realizadas con un minuto de descanso entre ellas en forma de kilogramos.

Para la determinación del rendimiento físico se utilizó el test de velocidad de la marcha, una medida muy utilizada en la práctica geriátrica por su demostrada capacidad predictiva para la aparición de discapacidad y efectos adversos de salud. Para ello se marcó un trayecto de 4 metros y se le pidió al paciente que anduviera a una velocidad normal mientras se cronometraba el tiempo que le costaba realizar dicha distancia. Se realizó la prueba tres veces y se registró el menor tiempo en forma de metros por segundo.

2.2.5 Datos nutricionales:

Para obtener los datos nutricionales se emplearon tres herramientas: el MNA (*Mini Nutritional Assessment*), un cuestionario de Frecuencia de Consumo y un cuestionario de Recuerdo de 24 horas.

El MNA (Anexo 3) es un cribado nutricional diseñado para evaluar el riesgo de desnutrición en personas mayores. Fue desarrollado en la década de los 90 con el fin de

integrar a la valoración geriátrica integral un componente nutricional gracias a un proyecto conjunto del Centro de Investigación Nestlé en Suiza, el Centro de Medicina Interna y Gerontología de Toulouse en Francia y la Universidad de Nuevo México (103).

En nuestro estudio se ha utilizado su versión completa, formada por 18 preguntas sobre parámetros nutricionales, hábitos alimentarios y síntomas clínicos entre otros. En la base de datos se registró tanto en forma de variable cuantitativa, anotando los puntos obtenidos en el test (de 0 a 30), como en forma de variable cualitativa, clasificando al paciente en malnutrido si obtenía una puntuación menor a 17, en riesgo de malnutrición si obtenía entre 17 y 23,5 puntos o bien nutrido, en aquellos que obtenían entre 24 y 30 puntos.

El cuestionario de Frecuencia de Consumo, es una encuesta que tiene como objetivo el conocer, a partir de un listado de alimentos, la frecuencia de consumo de un alimento o grupo de alimentos en un periodo de tiempo concreto. Es una herramienta ampliamente utilizada y se ha demostrado que permite valorar el consumo de grupo de alimentos, energía y macronutrientes con adecuada reproducibilidad y validez (104).

A partir del cuestionario utilizado (Anexo 4), un cuestionario con 13 grupos de alimentos en el que se preguntaba al paciente tanto la frecuencia de consumo como la cantidad aproximada (105), se valoraron los hábitos alimentarios de forma individual con la finalidad de encontrar alguna relación entre la frecuencia semanal en la que toma alimentos proteicos con la existencia de fragilidad o sarcopenia. Se registró en la base de datos el número de raciones proteicas semanales considerando como ración un plato de legumbres, 100 g de carne blanca o roja, 125 g de pescado y 2 huevos pequeños o uno grande.

Por último, el cuestionario de Recuerdo de 24 horas (Anexo 5) es un método utilizado ampliamente entre los profesionales de la nutrición que consiste en recolectar información lo más detallada posible respecto a los alimentos y bebidas consumidos por el paciente el día anterior (tipo, cantidad, modo de preparación, etc.).

Para estimar la ingesta habitual de un individuo según la bibliografía disponible se requiere un mínimo de tres recordatorios de días no consecutivos, dos de ellos de días normales y uno festivo o de fin de semana (106). Sin embargo, debido a que toda la

recogida de datos de los pacientes participantes se realizó en un solo día y por su avanzada edad no se podía realizar de forma retrospectiva para tantos días ni de forma prospectiva empleando formatos electrónicos, se recogió solo un día, habitualmente el día anterior a la visita.

A partir de este recordatorio, utilizando la plataforma Easy Diet®, un programa de gestión de la consulta de dietista-nutricionista diseñado conjuntamente por *Bicentury* y AEDN (Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas), se obtuvo para cada paciente la siguiente información: gasto energético total (kcal) obtenido mediante la fórmula Harris-Benedict teniendo en cuenta el ejercicio físico que hacía cada paciente, consumo referido (kcal), consumo de hidratos de carbono (%), consumo de lípidos (%) y consumo de proteínas (%).

2.2.6 Datos bioquímicos:

Las extracciones se realizaron en la Unidad de Pruebas Funcionales el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico de Valencia entre las 8:30 y 9:00 am y las muestras de sangre de todos los sujetos fueron obtenidas por punción en la vena antecubital.

La muestra se dividió en dos. La primera parte formada por 23 ml de sangre en 5 tubos fue enviada y procesada en el laboratorio central del mismo hospital dónde se determinaron mediante los procedimientos estandarizados los siguientes datos bioquímicos:

Hemograma estándar, del cual se registraron en la base de datos el recuento de leucocitos y plaquetas, la hemoglobina y el volumen corpuscular medio.

Bioquímica sanguínea, que además de la determinación de enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina, ácido úrico, urea, albúmina, proteínas totales y PCR por métodos de laboratorio estandarizados, incluyó:

- Glucemia por método enzimático y HbA1c mediante HPLC (*High-Performance Liquid Chromatography*), método estandarizado y certificado según el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (107,108).

- Perfil lipídico que incluía colesterol total (CT) y triglicéridos (TG), medidos por método colorimétrico, basado en reacción química con producto final de pigmento rojo medible con espectrofotómetro (109,110); colesterol HDL (cHDL) medido por precipitación con polianiones con ácido fosfotúngstico-cloruro de magnesio y posterior método colorimétrico (111); y colesterol LDL (cLDL) según fórmula de Friedewald [cLDL = CT – (cHDL + TG/5)] (112).
- Filtrado glomerular según la fórmula CKD-EPI (113).
- 25(OH) vitamina D medida mediante ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) kits (St Charles, MD, EEUU) (114).

2.2.7 Datos de estrés oxidativo:

La otra parte de la muestra, 3 ml de sangre en un tubo Vacutainer® con EDTA, se envió inmediatamente después de la extracción al Laboratorio de Fisiología de la Universidad Valencia donde se preparó para la extracción de plasma y el análisis de los marcadores de estrés oxidativo: MDA mediante HPLC y carbonilación de proteínas mediante *Wester Blotting*.

Para preparar la muestra se centrifugó el tubo a 1.500 rpm durante 15 minutos a 4°C. Para ello se utilizó una centrífuga marca *Selecta*. Posteriormente, se transfirió el sobrenadante a 3 tubos *Eppendorf* de 2 ml de capacidad, utilizando una pipeta de 1.000 µls marca *Eppendorf* y se almacenaron las muestras a -20°C hasta que se completó toda la muestra y se procedió a su análisis.

➤ *Determinación de la carbonilación de proteínas por Western Blotting:*

Antes de empezar el procedimiento para cuantificar proteínas mediante el método de Lowry, se realizó una dilución 1/15 de la muestra de plasma, utilizando como diluyente agua Milli-Q (dos veces destilada). Una vez hecho esto, se procedió de la siguiente forma:

1. Se preparó una recta patrón seriada de diluciones de albúmina de suero bobino (BSA) conocidas, las cuales se procesaron en iguales condiciones

que las muestras. Las diluciones preparadas fueron: 10, 5, 2.5, 1, 0.5, 0.1 mg/ml.

2. Se pipetearon 490 μL de agua Milli-Q y 10 μL de cada muestra diluida o patrón en un tubo *Eppendorf*.
3. Se añadieron 500 μL del reactivo de Lowry, y se incubó cada *Eppendorf* durante 20 minutos en la oscuridad.
4. Se añadieron 250 μL del reactivo de Folin-Ciocalteu y se incubó cada *Eppendorf* 30 minutos en la oscuridad.
5. Se midió la absorbancia a 660 nm en un espectrofotómetro de la marca Cecil, modelo CE 3021.
6. Para el cálculo de resultados, se restó a todos los valores de absorbancia el valor de la muestra "blanco" (sin BSA, agua Milli-Q y reactivos) y se interpoló la absorbancia de las muestras a la de la recta patrón construida a partir de las concentraciones conocidas de BSA.

La modificación oxidativa de las proteínas totales se evaluó mediante la detección de inmunotransferencia de grupos carbonilo de proteínas, utilizando el kit "OxyBlot" de oxidación de proteínas (Millipore, Madrid, España) y siguiendo las instrucciones del fabricante.

A partir de 15 μg de muestra tomados de la dilución 1/15 que se hizo previamente para medir proteínas por Lowry, se inició el proceso de derivatización:

1. En un *Eppendorf* con los 15 μg de muestra (a cada una le correspondieron unos μL según su concentración), se añadió la cantidad de agua Milli-Q correspondiente hasta completar 5 μL de volumen.
2. Se agregaron 5 μL de dodecilsulfato sódico (SDS) al 12 % para desnaturalizar las proteínas y que quedaran en su estructura primaria.
3. Se añadieron 10 μL de solución dinitrofenilhidrazina (DNPH) al 1x y se dejaron incubando los tubos a una temperatura ambiente durante 15 minutos.
4. Durante esos 15 minutos de incubación se preparó en un tubo diferente una solución con el reactivo de neutralización (7,5 μL por muestra) y Mercaptoetanol (1,43 μL por muestra).

5. Pasado el período de incubación, se añadió a cada muestra 8,93 μL de la solución preparada en el paso anterior para terminar con el proceso de derivatización de la muestra.

Una vez derivatizadas, las muestras estuvieron preparadas para cargarlas en el gel de poliacrilamida. La proteína se cargó en geles discontinuos al 12 % de acrilamida (29:1 Acrilamida:Bisacrilamida) con SDS al 10 %, sobre los que se aplicó un campo eléctrico constante de 100 Voltios durante casi 2 horas, en un tampón preparado previamente (25 mM Tris, 200 mM de glicina, SDS 10 %, pH 8,3).

Una vez realizada la electroforesis, el gel fue transferido a una membrana de Nitrocelulosa (Schelider & Shuel, USA) mediante electrotransferencia en condiciones húmedas por medio del sistema Miniprotean II (Bio-Rad, USA). El proceso se desarrolló durante 90 minutos, a una temperatura de 4°C y a una intensidad constante de 240 mAmperios, en un tampón de transferencia (25mM Tris, 192 mM de Glicina, Metanol al 20 % v/v, pH 8,3).

Cuando se obtuvo la membrana tras la transferencia, se dejó incubando durante una hora en una solución de BSA al 1 % en tampón fosfato salino (PBS) con detergente Tween 20 (PBS-T) para bloquear sitios inespecíficos a los que el anticuerpo se pudiera unir.

Posteriormente, después del bloqueo, se incubaron las membranas con el anticuerpo primario (proporcionado por el kit llamado 1° *antibody stock*). Se hizo una dilución 1:150 del anticuerpo en BSA al 1 % de PBS-T, y se dejó incubando en agitación durante toda la noche, a una temperatura de 4°C.

Después de la incubación se realizaron 3 lavados, cada uno con 10 ml de PBS-T, y entre cada lavado se dejó la membrana en agitación durante 10 minutos. Seguidamente, la membrana se incubó durante 1 hora en agitación a temperatura ambiente con el anticuerpo secundario (proporcionado por el kit) que se diluyó previamente en BSA al 1 % de PBS-T, en una dilución 1:300 y se repitieron los lavados igual que en el paso anterior.

La membrana fue incubada 1 minuto con reactivo ECL (Amersham Pharmacia. GE Healthcare, USA) e inmediatamente revelada con un detector quimioluminiscente,

mediante el programa Image Quant LAS 4000 (GE-Healthcare Bio-Sciences). Las imágenes obtenidas fueron almacenadas en formato digital “.tif” para poder realizar la densitometría utilizando el programa informático Li-cor Image studio.

Como control de carga, se tiñeron las membranas con rojo Ponceu. El cálculo final se obtuvo de la siguiente ratio: densitometría de las proteínas oxidadas/densitometría de la membrana teñida en rojo Ponceau.

➤ *Determinación por HPLC de los niveles de MDA.*

La concentración de MDA se determinó en plasma por el método de HPLC:

1. A 50 µL de muestra se le añadieron 75 µL de H₃PO₄ 0,44M y 25 µL de la solución de ácido 2-tiobarbitúrico; se agitó y se mantuvo durante 60 minutos en un baño a 95°C.
2. Una vez transcurrido el tiempo, se añadieron 150 µL de la solución neutralizante.
3. Seguidamente se centrifugó la muestra a 10.000 xrp durante 5 minutos a 4°C, y se inyectan 50 µL del sobrenadante obtenido en el HPLC.

Todo el proceso se realizó a flujo constante de 1 ml/minuto. La elusión del aducto ácido 2-tiobarbitúrico-MDA (TBA-MDA₂) se realizó en condiciones isocráticas, siendo la fase móvil una mezcla de KH₂PO₄ 50Mm pH = 6,8 y acetonitrilo (70:30).

El tiempo de retención del aducto TBA-MDA₂ fue aproximadamente de 5 minutos, y el tiempo del cromatograma de 30 minutos.

Para la detección del aducto TBA-MDA₂ se utilizó un detector ultravioleta visible a una longitud de onda de 532 nm.

El área del pico correspondiente al aducto TBA-MDA₂ se valoró frente a una recta patrón construida con MDA-bis y con un blanco. La recta se hizo a partir de las siguientes soluciones de MDA-bis blanco: 1.5 Mm; 6.0 Mm; 15 Mm y 60 Mm.

2.3 Diagnóstico de sarcopenia.

El diagnóstico de sarcopenia se realizó según el algoritmo que el EWGSOP en su consenso publicado el año 2010 (19) y según el que publicaron en una revisión del consenso el año 2018 (25).

En ambos, los parámetros que proponen para identificar a los adultos mayores sarcopénicos son la masa muscular, la fuerza muscular y el rendimiento físico; y aunque proponen diferentes técnicas para medir estos parámetros en el presente estudio se utilizaron las siguientes ya descritas anteriormente:

- **Impedancia bioeléctrica** para la obtención de la masa muscular.
- **Fuerza de agarre mediante dinamometría** para la obtención de la fuerza muscular.
- El **test de velocidad de la marcha** para la obtención del rendimiento físico.

2.3.1 Masa muscular:

Existe un amplio número de procedimientos mediante los cuales se puede medir la masa muscular: técnicas de imagen, impedancia bioeléctrica, medidas antropométricas o mediante el potasio corporal total o parcial. De todas ellas, se considera la técnica *gold estándar* para la medición de la masa muscular a la resonancia magnética o a la tomografía por emisión de positrones (PET), sin embargo, son métodos muy costosos y de difícil acceso por lo que la técnica más utilizada es la BIA, por su buena correlación con las anteriores y su mayor facilidad de uso (19).

El primer consenso se propone utilizar el índice de masa muscular esquelética como parámetro para valorar la masa muscular corporal. La masa muscular esquelética, tal y como recomienda el EWGSOP en el consenso del año 2010 se debe de obtener mediante la fórmula de Jansenn: *Masa muscular esquelética (kg) = [(0'401*altura²/R) + (3'825*sexo) + (-0'701*edad) + 5'102]*, donde la altura se expresa en cm, la resistencia (R) en ohms, la edad en años, el sexo femenino tiene un valor de 0 y el masculino de 1 (115). Ésta, mediante los valores de resistencia, el sexo, la altura y la edad del paciente te da el valor en kg.

En este estudio se han utilizado los valores del índice de masa muscular esquelética que facilita directamente la bioimpedancia *NutriLab* ya que el equipo utiliza dicha fórmula para la obtención de los resultados y posteriormente lo corrige por la altura para obtener el índice.

Los puntos de corte utilizados han sido los propuestos por Masanes *et al.* en un estudio de prevalencia de sarcopenia realizado en población española publicado en el año 2012: menor de 8,31 kg/m² en varones y menor 6,68 kg/m² en mujeres (116).

El segundo consenso, en cambio, propone utilizar el índice de masa muscular esquelética apendicular para la valoración de la masa muscular en los pacientes y para su cálculo se ha utilizado la fórmula propuesta por Sergi *et al.* en el año 2014: *Masa muscular esquelética apendicular (kg) = -3'964 + [0'227*(altura²/R)] + (0'095*peso) + (1'384*sexo) + (0'064*Xc)*, donde la altura se expresa en cm, la resistencia (R) en ohms, el peso en kg, el sexo femenino tiene un valor de 0 y el masculino de 1, y la reactancia (Xc) en ohms (117).

El propio grupo de trabajo ofrece unos puntos de corte que son los que se han utilizado para el diagnóstico de sarcopenia según este segundo consenso: menor de 7,0 kg/m² en varones y menor 5,5 kg/m² en mujeres (25).

2.3.2 Fuerza muscular:

Para la medición de la fuerza muscular, a diferencia de la masa muscular, existen pocas técnicas bien validadas. Podemos encontrar: la fuerza de agarre, la flexión/extensión de la rodilla o el flujo máximo de expiración. Las extremidades inferiores son más relevantes, comparado con las superiores, para la marcha y la función física. Sin embargo, la fuerza máxima de agarre ha sido ampliamente utilizada para la determinación de la fuerza muscular en adultos mayores y se correlaciona con los resultados más relevantes (100).

Los puntos de corte utilizados para considerar alterada o no la fuerza muscular han sido diferentes para cada uno de los dos algoritmos diagnósticos. En el algoritmo que se propone en el primer consenso de la EWGSOP se considera baja fuerza muscular valores inferiores a 20 kg en mujeres y 30 kg en hombres, mientras que en el que se

propone en el segundo consenso se considera baja en valores menores de 16 kg en mujeres y 27 kg en hombres (19,25).

2.3.3 Rendimiento físico:

El rendimiento físico es el tercer y último criterio requerido para el diagnóstico de sarcopenia. Para su valoración existen numerosas técnicas y entre las más comunes se encuentra la batería corta de rendimiento físico (SPPB), una prueba que consiste en un conjunto de tres test (test de equilibrio, test de velocidad de la marcha y test de levantarse de la silla), el test de la marcha de forma aislada o el test “levántate y anda” (118). En nuestro estudio, tal y como se ha apuntado anteriormente, se ha utilizado el test de la marcha para valorar el rendimiento físico.

El punto de corte utilizado en este caso es 0,8 m/s, considerándose un rendimiento físico alterado cuando se obtiene una velocidad igual o inferior a este valor (19).

2.3.4 Algoritmos:

El primer algoritmo diagnóstico de sarcopenia publicado por el EWGSOP proponía clasificar a los pacientes en cuatro categorías según el número de criterios alterados que presentaran. Aquellos con el rendimiento físico, la fuerza muscular y la masa muscular dentro de los límites normales se consideraban no sarcopénicos, aquellos con la masa muscular baja: presarcopénicos, y los que presentaban la masa muscular baja y alguno de los otros dos criterios alterados (fuerza o rendimiento físico): sarcopénicos. Cuando eran los tres criterios los que se encontraban alterados se clasificaba al paciente como sarcopénico severo, tal y como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de sarcopenia en el adulto mayor según el primer consenso del EWGSOP (19).

DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA EN > 65 AÑOS	
PRESARCOPENIA	↓ Masa muscular
SARCOPENIA	↓ Masa muscular + ↓ Fuerza muscular o rendimiento físico
SARCOPENIA SEVERA	↓ Masa muscular + ↓ Fuerza muscular + ↓ Rendimiento físico

A continuación, en la Figura 11 se muestra el algoritmo que proponen Ozuna-Pozo *et al.* y que se ha seguido para el diagnóstico de esta patología en el presente estudio pese a que, en este caso, en todos los pacientes se han determinado los tres criterios, independientemente de los resultados que se iban obteniendo.

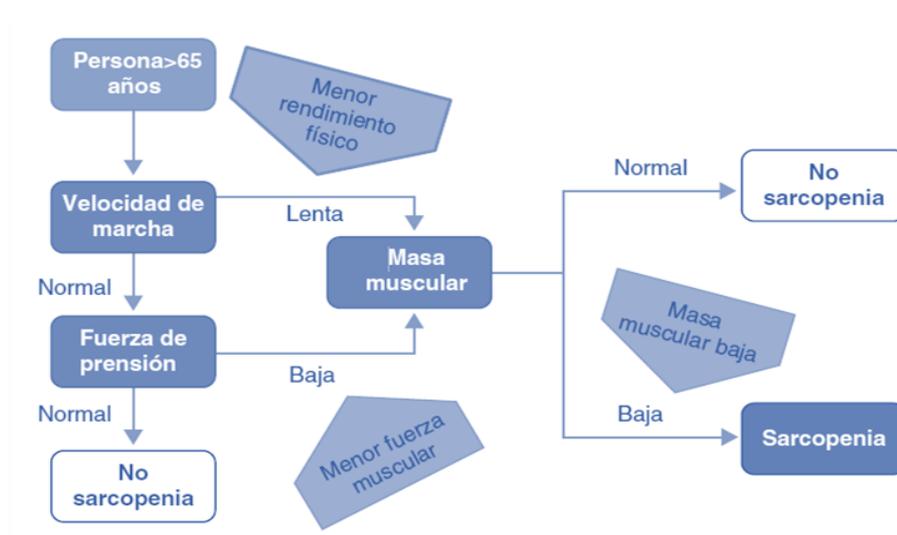


Figura 11. Algoritmo para el diagnóstico de sarcopenia según el primer consenso del EWGSOP (19).

En el segundo algoritmo propuesto en consenso, esta vez en el año 2018, se habla de una nueva clasificación de los pacientes según el criterio que presenten alterado. Cuando es la fuerza muscular la que se encuentra alterada se clasifica al paciente como un probable sarcopénico, si además de la fuerza el adulto mayor tiene baja masa muscular se considera sarcopénico y como en el caso anterior, cuando los tres criterios están por debajo de los límites inferiores se dice que el paciente presenta sarcopenia severa, tal y como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Clasificación de sarcopenia en el adulto mayor según el segundo consenso del EWGSOP (19).

DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA EN > 65 AÑOS	
PROBABLE SARCOPENIA	↓ Fuerza muscular
SARCOPENIA	↓ Fuerza muscular + ↓ Masa muscular
SARCOPENIA SEVERA	↓ Fuerza muscular + ↓ Masa muscular + ↓ Rendimiento físico

En el segundo consenso el algoritmo diagnóstico que proponen es el mostrado en la siguiente Figura 12. A excepción del test de cribado SARC-F que no se realizó en todos los pacientes y por lo tanto no se ha incluido en la base de datos, en el estudio se ha seguido este esquema diagnóstico.

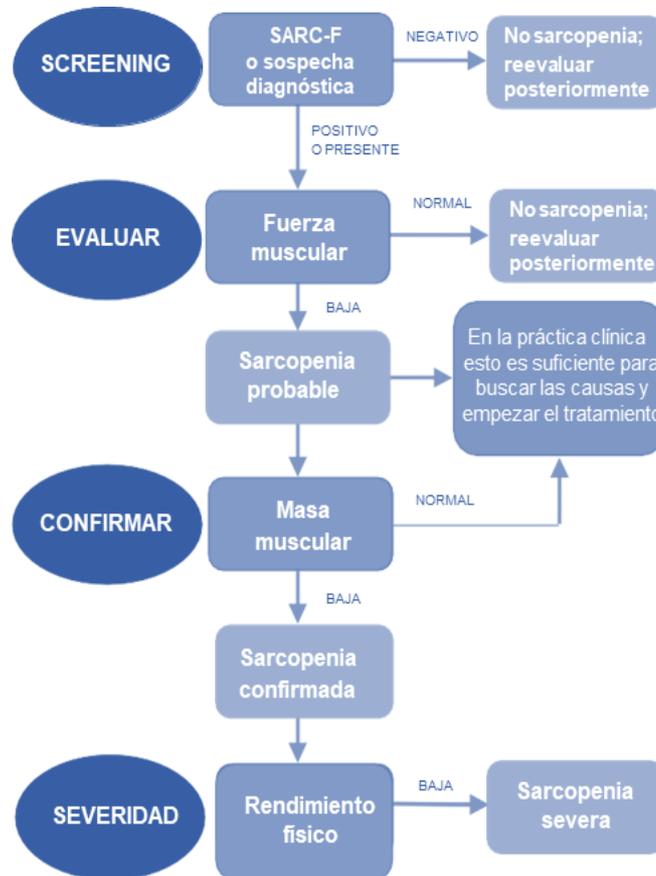


Figura 12. Algoritmo para el diagnóstico de sarcopenia según el segundo consenso del EWGSOP (25).

2.4 Diagnóstico de fragilidad.

El diagnóstico de fragilidad se ha realizado utilizando los criterios recomendados por la Dra. Linda Fried y su grupo de investigación en el año 2011 (39).

Estos son los siguientes:

- Pérdida de peso de forma involuntaria. Se consideró que el paciente cumplía este criterio cuando la pérdida de peso involuntaria había sido igual o superior al 5 % en relación al peso habitual en un periodo inferior a 12 meses o de 10 kg en el año anterior.
- Fatiga crónica autoreferida. Se consideró que el paciente cumplía este criterio cuando la respuesta fue afirmativa a la pregunta “¿ha sentido en algún momento que todo lo que hace le supone un gran esfuerzo?” extraída del CES-D (escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos) (119).
- Bajo nivel de actividad física. Se consideró que el paciente cumplía este criterio cuando su actividad física medida mediante METS y obtenida a partir de la versión reducida del cuestionario de actividad física del tiempo libre de Minnesota era inferior a 1250 METS-min/14días (120).
- Lentitud de la marcha. Se consideró que el paciente cumplía este criterio cuando se obtenía una velocidad de la marcha inferior o igual a 0,66 o 0,77 m/s según altura y sexo.
- Debilidad muscular. Se consideró que el paciente cumplía este criterio cuando se obtenía una fuerza muscular medida mediante dinamometría y ajustada por edad y índice de masa muscular por debajo de los límites establecidos.

Los pacientes se clasificaron según el número de criterios que cumplían: robustos cuando no cumplían ningún criterio y todos se encontraban en la normalidad, prefrágiles cuando cumplían 1 o 2 criterios y frágiles cuando cumplían más de dos criterios.

3. Métodos estadísticos

El tratamiento estadístico se ha realizado con el programa informático SPSS versión 26 para Windows (SPSS Chicago, IL, EEUU)

El tamaño muestral se calculó previamente mediante el software libre G*Power eligiendo la opción de medias entre dos grupos independientes dentro de los t test. Se tuvo en cuenta un error alfa estándar del 5 %, un error beta del 20 % y un tamaño del efecto esperado de 0,6. La n mínima obtenida para el grupo completo es de 72 pacientes.

En primer lugar, se han analizado las características generales de la cohorte estudiada. Para ello se ha hecho uso de la estadística descriptiva, aquella que se utiliza para realizar estudios de una población completa, observándose una característica de esta y calculando unos parámetros que den información global de toda la población. Las variables cuantitativas se han presentado como media y desviación estándar mientras que las cualitativas como frecuencia (n) y prevalencia (%).

Para continuar con el estudio de las características generales de la cohorte se ha calculado la prevalencia de sarcopenia y fragilidad. La prevalencia es una medida que representa una proporción, por lo que la prevalencia de sarcopenia y fragilidad en este caso es la proporción de individuos diagnosticados de estas patologías dividido por el número de individuos examinados.

Una vez obtenidas las prevalencias se ha observado si estas son diferentes entre géneros. Para ello se ha utilizado el test estadístico Chi-cuadrado de Pearson, mediante el método Monte Carlo en los casos en los que debido a las bajas prevalencias no se cumplía el supuesto de frecuencias esperadas y mediante el método asintótico en aquellos en los que tanto este supuesto de frecuencias esperadas como el de independencia de residuos se cumplían.

El tamaño del efecto o la magnitud de la asociación de variables cualitativas se ha realizado mediante el riesgo relativo en aquellas tablas 2x2 y mediante V de Cramer en aquellas de $i \times j$, considerando baja relación en valores <0.50 , relación moderada en

valores de 0.50-0.69, relación alta en valores de 0.70-0.99 y relación perfecta en el valor 1.

Por último, para terminar con el estudio de las características generales se ha realizado un análisis comparativo por género, tanto de variables cuantitativas como de variables cualitativas. Para el análisis de las primeras se ha empleado la prueba paramétrica t de Student para medidas independientes, pese a que no en todas las variables se cumplía la normalidad ya que se ha considerado que la prueba es lo suficientemente robusta con N elevadas para utilizarla de forma segura.

El tamaño del efecto en estas variables cuantitativas ha sido valorado mediante correlaciones biserial de rango (r) y d de Cohen en los análisis no paramétricos y paramétricos respectivamente. El tamaño del efecto ha sido interpretado pequeño en $r \geq 0.10$ y $d \geq 0.20$, mediano en $r \geq 0.30$ y $d \geq 0.50$ y grande en $r \geq 0.50$, $d \geq 0.80$.

El estudio de las variables cualitativas por género se ha realizado, al igual que en el caso de las prevalencias, mediante tablas de contingencia y el test estadístico Chi cuadrado de Pearson. El método utilizado (Monte Carlo o asintótico) y el tamaño del efecto han seguido el mismo procedimiento que en el caso anterior.

Una vez conocidas las características principales de la población a estudio y de las diferencias atribuibles al sexo se ha procedido a realizar un análisis comparativo, esta vez por categorías de fragilidad. El análisis de variables cualitativas se ha realizado del mismo modo que en el caso del análisis comparativo por sexo y en el estudio de prevalencias: mediante tablas de contingencia y el estadístico Chi cuadrado.

En el caso de las variables cuantitativas, sin embargo, el análisis ha sido diferente puesto que la variable independiente tiene tres categorías y no dos como en el análisis por género. Se ha utilizado el análisis estadístico ANOVA de un factor entre sujetos en todos aquellos parámetros que cumplían el supuesto de homocedasticidad y en aquellos que no, Welch F, una alternativa al ratio F que modifica los grados de libertad eliminando el problema de no cumplimiento de la homogeneidad de varianzas.

Los contrastes post-hoc se han empleado para determinar, en aquellos parámetros con diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en qué grupos existen dichas diferencias. En el caso de parámetros con varianzas iguales se ha

empleado la prueba de Bonferroni mientras que en aquellos con varianzas diferentes se ha empleado Games Howell. En este caso, el tamaño del efecto ha sido valorado mediante eta parcial al cuadrado (η^2_p) considerándose pequeño en valores de $\eta^2_p \geq 0.01$, mediano en $\eta^2_p \geq 0.06$ y grande en $\eta^2_p \geq 0.14$.

Además de los análisis comparativos, se ha realizado un análisis de correlaciones bivariadas entre las variables cuantitativas que presentan diferencias estadísticamente significativas entre grupos de fragilidad con la fragilidad, así como todas las variables cuantitativas con los dos parámetros de EO con la finalidad de observar su variación conjunta. Para ello se ha empleado el test no paramétrico Rho de Spearman y se ha clasificado la magnitud de la correlación según el valor absoluto de r: muy débil en valores de r de entre 0,00 y 0,19; débil en valores de r de entre 0,20 y 0,39; moderada en valores de r de entre 0,40 y 0,59, fuerte en valores de r de entre 0,60 y 0,79 y muy fuerte en valores de r superiores a 0,79.

Por último, se han realizado dos tipos de análisis de regresión. En primer lugar, una regresión lineal múltiple para valorar la relación entre la fragilidad, como variable continua considerando el número de criterios diagnósticos alterados, con los parámetros de EO y otra regresión lineal múltiple para valorar la relación entre estos parámetros de EO (MDA y carbonilación de proteínas) con los parámetros diagnósticos de fragilidad (fuerza muscular máxima, velocidad de la marcha, actividad física) y parámetros de composición corporal (FMI, FFMI, ASMI y SMI). En segundo lugar, se ha llevado a cabo una regresión multinomial con respuesta ordinal utilizando como variable respuesta la variable categórica de diagnóstico de fragilidad, una variable que no puede considerarse normal y sus categorías siguen un orden implícito.

En todas las pruebas estadísticas empleadas en el estudio se ha considerado estadísticamente significativo un p-valor <0.05 , rechazando la hipótesis nula en estos casos y aceptando la alterativa de que existen diferencias estadísticamente significativas en lo que se estaba analizando en cada caso.

4. Consideraciones éticas

El proyecto en el que enmarca el presente estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia (Anexo 6).

IV. RESULTADOS.

1. Primera parte: Características de la población estudiada y prevalencias (Objetivo 1)

1.1 Características generales de la cohorte estudiada.

La cohorte completa de diabéticos tipo 2 está compuesta por un total de 100 pacientes, 48 varones y 52 mujeres con una edad media de $70,6 \pm 3,6$ y $70,0 \pm 4,0$ años respectivamente.

Las características clínicas, antropométricas, biológicas, nutricionales y de composición corporal obtenidas a través de la historia clínica y en la exploración física inicial se describen en la Tabla 4 las variables cuantitativas y en la Tabla 5 las cualitativas.

Tabla 4. Características de la cohorte de diabéticos tipo 2 estudiada obtenidas a partir de variables cuantitativas.

	N	MEDIA \pm DE
VARIABLES CLÍNICAS		
EDAD (años)	100	$70,3 \pm 3,8$
EVOLUCIÓN DE LA DIABETES (años)	100	$17,8 \pm 10,7$
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	98	$131,6 \pm 13,6$
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)	98	$72,9 \pm 11,7$
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS		
ÍNDICE MASA CORPORAL (kg/m^2)	100	$30,8 \pm 4,2$
CIRCUNFERENCIA BRAQUIAL (cm)	99	$31,5 \pm 3,4$
CIRCUNFERENCIA PANTORRILLA (cm)	99	$37,2 \pm 3,1$
CIRCUNFERENCIA CINTURA (cm)	99	$106,2 \pm 14,3$
PLIEGUE TRICIPITAL (mm)	99	$20,5 \pm 8,0$
ÁREA MUSCULAR DEL BRAZO (cm^2)	99	$42,5 \pm 9,6$
VARIABLES COMPOSICIÓN CORPORAL I FUNCIONALIDAD		
RESISTENCIA (Ω)	99	$440,1 \pm 67,0$
REACTANCIA (Ω)	98	$42,1 \pm 6,2$
ÁNGULO DE FASE ($^\circ$)	98	$5,5 \pm 0,7$
AGUA CORPORAL TOTAL (l)	98	$42,9 \pm 8,0$
ÍNDICE DE MASA GRASA (kg/m^2)	98	$8,9 \pm 3,8$
ÍNDICE DE MASA MAGRA (kg/m^2)	98	$21,7 \pm 2,7$
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA (kg/m^2)	98	$10,1 \pm 1,9$
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA APENDICULAR (kg/m^2)	98	$7,9 \pm 1,0$
ÍNDICE DE MASA CELULAR (kg/m^2)	98	$11,2 \pm 2,1$

FUERZA MUSCULAR (kg)	100	28,6 ± 10,0
RENDIMIENTO FÍSICO (m/s)	100	1,1 ± 0,2
EJERCICIO FÍSICO (min/semana)	100	327,1 ± 287,3
VARIABLES NUTRICIONALES		
PUNTUACIÓN MNA	100	26,5 ± 2,1
RACIONES DE ALIMENTOS PROTEICOS SEMANALES	100	10,5 ± 3,1
GASTO ENERGÉTICO TOTAL (kcal)	100	2369,3 ± 404,5
CONSUMO REFERIDO (kcal)	100	1702,6 ± 384,0
CONSUMO HIDRATOS DE CARBONO (%)	100	42,8 ± 8,1
CONSUMO LÍPIDOS (%)	100	37,2 ± 7,7
CONSUMO PROTEÍNAS (%)	100	20,0 ± 4,2
VARIABLES BIOQUÍMICAS		
GLUCOSA (mg/dl)	100	148,2 ± 45,7
HBA1C (%)	100	7,4 ± 1,1
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	100	5,5 ± 1,5
GOT (u/l)	99	23,1 ± 8,0
GPT (u/l)	100	22,8 ± 12,1
UREA (mg/dl)	100	42,7 ± 13,1
CREATININA (mg/dl)	100	0,9 ± 0,3
FILTRADO GLOMERULAR (ml/min)	100	76,9 ± 14,2
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	100	157,4 ± 33,1
COLESTEROL LDL (mg/dl)	100	93,9 ± 24,2
COLESTEROL HDL (mg/dl)	100	47,7 ± 12,8
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	100	138,5 ± 73,7
ALBÚMINA (g/dl)	100	4,2 ± 0,2
PROTEÍNA C REACTIVA	100	4,5 ± 8,9
VITAMINA D (25-OH) (ng/ml)	99	24,6 ± 11,2
VARIABLES DE ESTRÉS OXIDATIVO		
MALONDIALDEHÍDO (μM)	95	6,0 ± 5,8
CARBONILACIÓN DE PROTEÍNAS (U.A.)	95	81,3 ± 20,9

Como datos más relevantes tras el estudio de las variables cuantitativas cabe destacar que se trata de una población diabética con una larga evolución de la enfermedad de $17,8 \pm 10,7$ años de media, pero sin embargo con una baja prevalencia de complicaciones y con unos parámetros antropométricos medios que los sitúan en una obesidad de tipo I.

Tabla 5. Características de la cohorte de diabéticos tipo 2 estudiada obtenidas a partir de variables cualitativas.

		FRECUENCIA (n)	PREVALENCIA (%)
VARIABLES CLÍNICAS			
GÉNERO	Hombres	48	48,0 %
	Mujeres	52	52,0 %
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Si	77	77,0 %
	No	23	23,0 %
USO DE INSULINA	Si	68	68,0 %
	No	32	32,0 %
USO DE ANTIAGREGANTES	Si	48	48,0 %
	No	52	52,0 %
USO DE HIPOLIPEMIANTES	Si	84	84,0 %
	No	16	16,0 %
CONSUMO DE ALCOHOL	Diariamente	17	17,0 %
	Ocasionalmente	22	22,0 %
	Nunca	61	61,0 %
HÁBITO TABÁQUICO	Si	10	10,0 %
	No	90	90,0 %
CRIBADO NUTRICIONAL	Bien nutrido	91	91,0 %
	Riesgo de malnutrición	9	9,0 %
	Malnutrición	0	0,0 %
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS			
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Bajo peso	1	1,0 %
	Normopeso	8	8,0 %
	Sobrepeso	37	37,0 %
	Obesidad	54	54,0 %
PERCENTIL CIRCUNFERENCIA BRAQUIAL	≤10	0	0,0 %
	10<X≤50	3	3,0 %
	50<X≤90	30	30,3 %
	>90	66	66,7 %
PERCENTIL PLIEGUE TRICIPITAL	≤10	4	4,0 %
	10<X≤50	23	23,2 %
	50<X≤90	34	34,3 %
	>90	38	38,4 %
PERCENTIL ÁREA MUSCULAR DEL BRAZO	≤10	2	2,0 %
	10<X≤50	23	23,2 %
	50<X≤90	45	45,5 %
	>90	29	29,3 %
COMPLICACIONES DE LA DIABETES			
MICROALBUMINURIA	Si	22	22,0 %

	No	78	78,0 %
MACROALBUMINURIA	Si	4	4,0 %
	No	96	96,0 %
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	Si	10	10,0 %
	No	90	90,0 %
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	Si	11	11,0 %
	No	89	89,0 %
ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA	Si	4	4,0 %
	No	96	96,0 %
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	Si	3	3,0 %
	No	97	97,0 %
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	Si	1	1,0 %
	No	99	99,0 %
NEUROPATÍA AUTÓNOMA	Si	4	4,0 %
	No	96	96,0 %
RETINOPATÍA PREPROLIFERATIVA	Si	4	4,0 %
	No	96	96,0 %
RETINOPATÍA PROLIFERATIVA	Si	3	3,0 %
	No	97	97,0 %
PIE DIABÉTICO	Si	0	0,0 %
	No	100	100 %
ESTADO FÍSICO			
GRADO ACTIVIDAD FÍSICA	Sedentario	23	23,0 %
	Moderadamente activo	34	34,0 %
	Activo	30	30,0 %
	Muy activo	13	13,0 %
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA ALTERADO	Si	3	3,0 %
	No	96	97,0 %
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA APEDICULAR ALTERADO	Si	0	0,0 %
	No	99	100 %
FUERZA MUSCULAR ALTERADA SEGÚN CONSENSO 1	Si	34	34,0 %
	No	66	66,0 %
FUERZA MUSCULAR ALTERADA SEGÚN CONSENSO 2	Si	10	10,0 %
	No	90	90,0 %
RENDIMIENTO FÍSICO ALTERADO	Si	14	14,0 %
	No	86	86,0 %
CRITERIOS FRAGILIDAD			
FATIGA CRÓNICA AUTO-REFERIDA	Si	52	52,0 %
	No	48	48,0 %

PÉRDIDA DE PESO INVOLUNTARIA	Si	13	13,0 %
	No	87	87,0 %
BAJO NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA	Si	21	21,0 %
	No	79	79,0 %
DEBILIDAD MUSCULAR	Si	37	37,0%
	No	63	63,0 %
LENTITUD DE LA MARCHA	Si	4	4,0 %
	No	96	96,0 %

Tal y como se observaba en las variables cualitativas, la población diabética estudiada presenta un IMC que se corresponde con una obesidad de tipo I. En la Tabla 5, al observar como de distribuye este índice, se puede ver cómo más de la mitad se clasifican como obesos, datos también representados en la Figura 13.

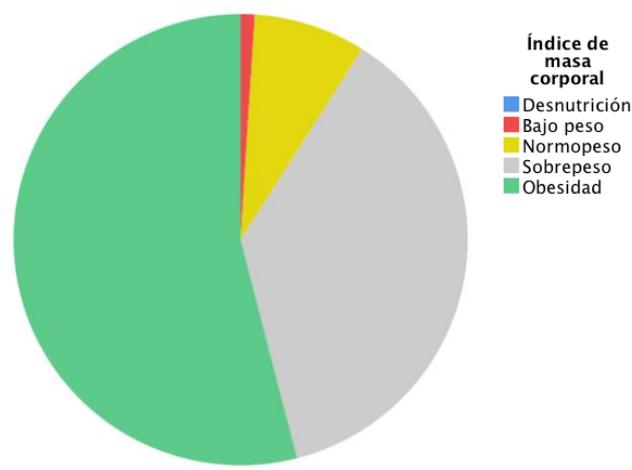


Figura 13. Gráfico circular de la distribución del índice de masa corporal.

A partir de los datos obtenidos de la anamnesis se observa que es una cohorte bien nutrida en la que solo un 9 % de los pacientes se encuentran en riesgo de desnutrición; con un consumo de bebidas alcohólicas de forma diaria relativamente alto, un 17 %, siendo el vino la bebida alcohólica más consumida; y con un porcentaje de fumadores activos del 10 %.

En la Tabla 4 a través de la HbA1c media se puede ver reflejado el control metabólico de la diabetes de los pacientes que forman la cohorte, que es de $7,4 \pm 1,1$ %. Es importante tener en cuenta, como se muestra en la Tabla 5, que el 68 % de los

pacientes se encuentran insulinizados en el momento de la entrevista. La función renal se encuentra dentro de los rangos normales: urea de $42,7 \pm 13,1$ mg/dL, creatinina de $0,9 \pm 0,3$ mg/dL y filtrado glomerular calculado mediante la ecuación CKD-EPI de $76,9 \pm 14,2$ mL/minuto. El resto de los parámetros bioquímicos, a excepción de la vitamina D (25-OH) que se encuentra ligeramente baja, se encuentran en rangos de normalidad incluyendo el perfil hepático y las proteínas viscerales.

Los datos de composición corporal obtenidos a partir del análisis de impedancia bioeléctrica muestran que se trata de una población con una óptima composición corporal y con un ángulo de fase ligeramente más elevado que los valores normales que corresponden a este grupo por edad ($5,5 \pm 0,8$ vs $5,1 \pm 0,9^\circ$), lo cual es positivo.

Tanto el índice de masa libre de grasa (FFMI) como el índice de masa muscular total (SMI) y masa muscular apendicular (ASMI) reflejan una buena base muscular que puede estar relacionada con los 47 minutos de ejercicio físico diario que realiza de media la cohorte seleccionada. En la Figura 14 se puede observar la distribución los diabéticos según el grado de actividad física diaria: un 23 % son sedentarios, un 34 % moderadamente activos, un 30 % activos y un 13 % se clasifican como muy activos.

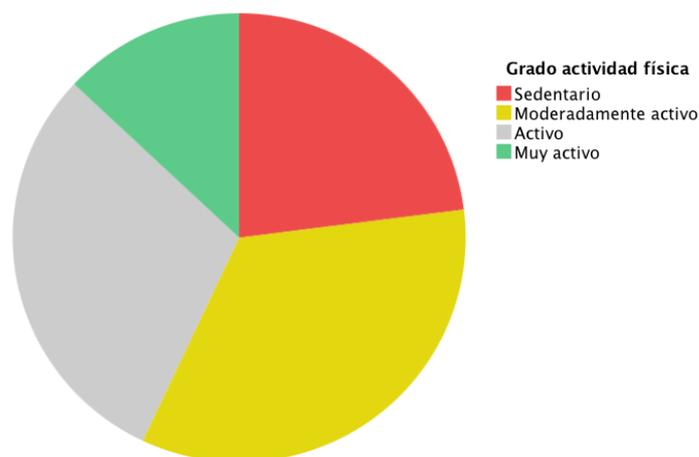


Figura 14. Gráfico circular de la distribución del grado de actividad física.

El índice de masa grasa (FMI), por otro lado, se muestra ligeramente elevado lo cual se correlaciona con el índice de masa corporal correspondiente a obesidad grado 1 que presentan.

Pese a la baja tasa de pacientes con masa muscular alterada, tal y como vemos en la Tabla 5, el rendimiento físico y la fuerza muscular sí que se encuentran alterados en un porcentaje mayor (14 % y 10-34 % -según el criterio aplicado para la fuerza muscular-, respectivamente). El criterio de fragilidad más alterado entre los pacientes es la fatiga crónica autorreferida con un 52 %, seguido de la debilidad muscular con un 37 %.

1.2 Objetivo 1: Prevalencia de sarcopenia y fragilidad.

Tal y como se ha explicado en la metodología, el diagnóstico de sarcopenia se ha realizado tanto mediante los criterios y los puntos de corte propuestos en el primer consenso de EWGSOP como los que se proponen en el segundo (19,25). El diagnóstico de fragilidad, por otra parte, se ha realizado mediante los criterios publicados por la Dra. Linda Fried *et al.* (39).

1.2.1 Prevalencia de sarcopenia:

Como se puede observar en la Tabla 6, según el primer consenso, en la cohorte estudiada existe una prevalencia de sarcopenia total del 3 %, de la cual un 1 % es grave. Dentro de este primer consenso, el 100 % de los pacientes con diagnóstico de sarcopenia son mujeres.

Siguiendo el algoritmo y los puntos de corte propuestos en el segundo consenso del EWGSOP, ninguno de los pacientes de la cohorte presenta sarcopenia ni sarcopenia grave. Sin embargo, se clasifican como pacientes con probable sarcopenia un 10,1 % de los diabéticos, 6 mujeres y 4 hombres.

Debido a la baja prevalencia de sarcopenia en la cohorte, no se cumple el supuesto de frecuencias esperadas necesario para la realización del análisis de Chi-cuadrado de Pearson mediante el método asintótico. Se utiliza, por lo tanto, el método Monte Carlo y se obtienen valores de p superiores a 0,05 en ambas formas de diagnóstico de la sarcopenia que indican que las variables sarcopenia y género son independientes.

Tabla 6. Prevalencia de sarcopenia según los diferentes consensos del EWGSOP.

		PREVALENCIA (n=100)	HOMBRES (n=48)	MUJERES (n=52)
PRIMER CONSENSO EWGSOP	No sarcopenia	97,0 %	100 %	94,2 %
	Presarcopenia	0,0 %	0,0 %	0,0 %
	Sarcopenia	2,0 %	0,0 %	3,9 %
	Sarcopenia grave	1,0 %	0,0 %	1,9 %
SEGUNDO CONSENSO EWGSOP	No sarcopenia	89,9 %	89,6 %	90,4 %
	Probable sarcopenia	10,1 %	8,3 %	11,5 %
	Sarcopenia	0,0 %	0,0 %	0,0 %
	Sarcopenia severa	0,0 %	0,0 %	0,0 %

A continuación, en la Figura 15 se puede ver la prevalencia de sarcopenia según los dos diferentes consensos que se disponen agrupados por sexo.

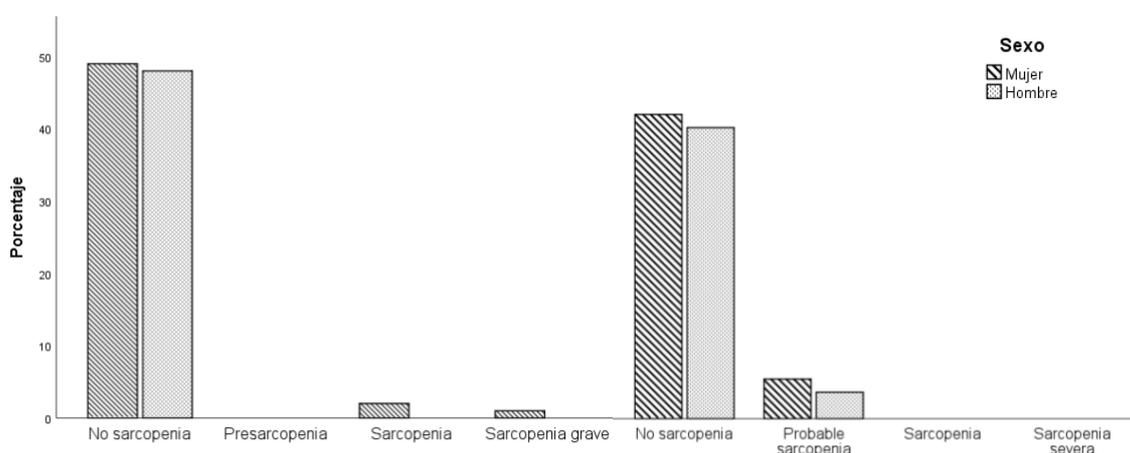


Figura 15. Prevalencia de sarcopenia según el primer consenso (izquierda) y el segundo consenso (derecha) del EWGSOP en hombres y mujeres.

1.2.2 Prevalencia de fragilidad:

La prevalencia de fragilidad, como se puede observar en la Tabla 7, es mayor a la de sarcopenia. Al igual que en el caso anterior, las mujeres siguen siendo las más afectadas con una prevalencia de fragilidad y prefragilidad del 19,2 y 67,3 % respectivamente, mientras que los hombres presentan unas prevalencias del 10,4 y 45,8 %.

Tabla 7. Prevalencia de fragilidad según los criterios de la Dra. Linda Fried.

	PREVALENCIA TOTAL (n=100)	MUJERES (n=52)	HOMBRES (n=48)
ROBUSTOS (n=28)	28,0 %	13,5 %	43,8 %
PRE-FRÁGILES (n=57)	57,0 %	67,3 %	45,8 %
FRÁGILES (n=15)	15,0 %	19,2 %	10,4 %

Se cumplen los supuestos necesarios para realizar el análisis Chi-cuadrado para y se obtiene un valor de Chi-cuadrado de Pearson que sobrepasa el valor crítico y un p-valor <0,05. Se puede afirmar, por lo tanto, que existe una asociación entre el sexo y la presencia de fragilidad en la cohorte de diabéticos estudiada. Sin embargo, dicha relación es baja puesto que al analizar el tamaño del efecto mediante el coeficiente V de Cramer se obtiene un valor de 0,339.

A continuación, en la Figura 16 se muestra la prevalencia de fragilidad en forma de gráficos de barras agrupadas por género.

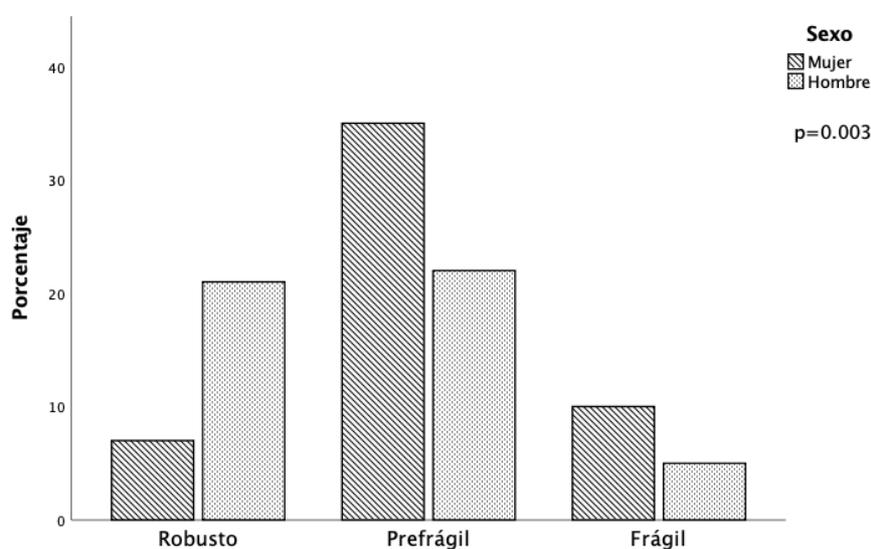


Figura 16. Prevalencia de fragilidad según los criterios de la Dra. Linda Fried en hombres y mujeres.

1.3 Análisis comparativo por género.

Se ha realizado un análisis comparativo por género con la finalidad de estudiar con mayor profundidad las características de la población diabética estudiada y observar en qué parámetros se diferencian los hombres de las mujeres. Para ello, se han utilizado tanto las variables cualitativas como las cuantitativas ya mostradas en el primer apartado de resultados.

1.3.1 Variables cuantitativas:

Para el análisis de las variables cuantitativas se ha utilizado la prueba paramétrica t de Student. Pese a que no en todas las variables se cumple la normalidad, la prueba es lo suficientemente robusta con N elevadas para utilizarla de forma segura.

Dentro de las variables clínicas, mostradas en la Tabla 8, solamente los años de evolución de la enfermedad son diferentes de forma estadísticamente significativa entre hombres y mujeres. En la cohorte de diabéticos estudiada las mujeres presentan una DM de más larga duración, 20 años de media frente a los 15 años de los hombres, aunque con un tamaño del efecto pequeño de 0,467.

Tabla 8. Variables cuantitativas clínicas por género.

	MUJERES MEDIA ± DE	HOMBRES MEDIA ± DE	TAMAÑO DEL EFECTO
EDAD (años)	70,6 ± 3,6	70,0 ± 4,0	-
EVOLUCIÓN DE LA DIABETES (años)	20,2 ± 11,2	15,3 ± 9,7*	0,467
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	129,6 ± 13,9	133,9 ± 13,0	-
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)	71,5 ± 12,9	74,4 ± 10,1	-

*p<0,05

En la Tabla 9, en la que se describen las variables antropométricas, se puede observar que la hipótesis de que la distribución de la variable es la misma en las dos categorías se cumple en todas excepto en la CP y en el PT, que muestran diferencias entre géneros con un tamaño del efecto pequeño en el primer caso y grande en el segundo.

Tabla 9. Variables cuantitativas antropométricas por género.

	MUJERES MEDIA ± DE	HOMBRES MEDIA ± DE	TAMAÑO DEL EFECTO
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	31,0 ± 4,4	30,5 ± 4,2	-
CIRCUNFERENCIA BRAQUIAL (cm)	32,1 ± 3,7	30,9 ± 3,0	-
CIRCUNFERENCIA PANTORRILLA (cm)	36,7 ± 3,1	37,9 ± 3,1*	0,387
CIRCUNFERENCIA CINTURA (cm)	104,6 ± 13,4	107,9 ± 15,3	-
PLIEGUE TRICIPITAL (mm)	25,0 ± 6,4	15,6 ± 6,6**	1,446
ÁREA MUSCULAR DEL BRAZO (cm ²)	40,7 ± 9,5	44,4 ± 9,3	-

*p<0,05, **p<0,001

Estos resultados obtenidos son los esperables puesto que CP refleja de forma indirecta la masa muscular, mayor en los varones, y el PT la grasa corporal, mayor en las mujeres. En la Figura 17 podemos ver representado este último parámetro antropométrico en un diagrama de cajas simples.

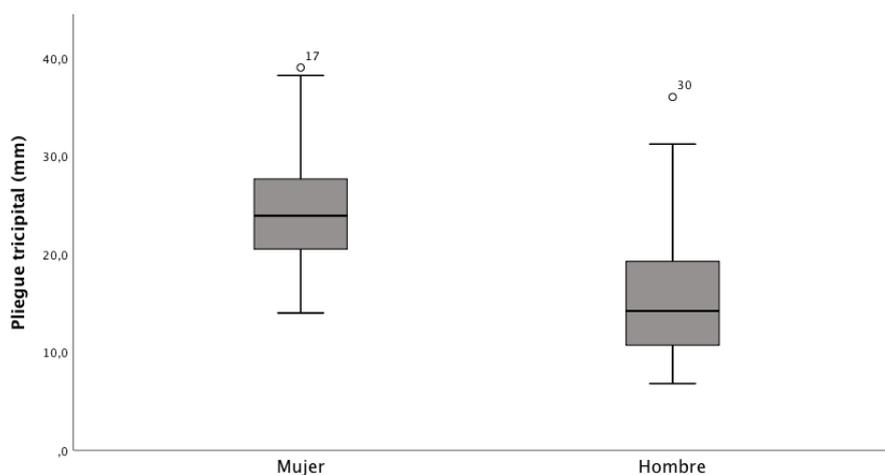


Figura 17. Diagrama de cajas simple del pliegue tricípital en hombres y en mujeres.

Es conocido que la composición corporal es diferente en hombres y en mujeres, y pese a que a medida que la edad avanza estas diferencias se hacen menos evidentes, la población estudiada tiene 70 años de edad media y dichas diferencias todavía se muestran de forma significativa cómo se puede comprobar en la Tabla 10. Además, existe una demostrada correlación entre mayor ejercicio físico y mejor composición corporal que se demuestra también en la cohorte estudiada.

Tabla 10. Variables de composición corporal y funcionalidad por género.

	MUJERES MEDIA ± DE	HOMBRES MEDIA ± DE	TAMAÑO DEL EFECTO
RESISTENCIA (Ω)	474,5 ± 60,8	403,5 ± 52,7**	1,248
REACTANCIA (Ω)	43,1 ± 6,0	4,1 ± 6,4	-
ÁNGULO DE FASE (°)	5,2 ± 0,7	5,8 ± 0,7**	0,857
AGUA CORPORAL TOTAL (l)	36,8 ± 3,2	49,3 ± 6,4**	0,825
ÍNDICE DE MASA GRASA (kg/m²)	10,7 ± 3,8	7,0 ± 2,7**	0,511
ÍNDICE DE MASA MAGRA (kg/m²)	20,1 ± 1,8	23,5 ± 2,5**	1,560
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA (kg/m²)	8,6 ± 1,0	11,6 ± 1,4**	2,466
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA APENDICULAR (kg/m²)	7,3 ± 0,8	8,6 ± 1,0**	1,436
ÍNDICE DE MASA CELULAR (kg/m²)	10,0 ± 1,5	12,4 ± 2,1**	1,315
FUERZA MUSCULAR (kg)	21,0 ± 4,4	36,9 ± 7,6**	0,828
RENDIMIENTO FÍSICO (m/s)	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,2*	0,387
EJERCICIO FÍSICO (min/semana)	272,2 ± 271,9	386,7 ± 294,4*	0,404

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

A excepción de la reactancia, todos los parámetros utilizados para valorar la composición corporal de nuestros pacientes muestran una distribución diferente en ambos grupos con un tamaño del efecto grande excepto en el rendimiento físico y el ejercicio físico, en los que el tamaño es mediano y pequeño respectivamente.

Tal y como se ha descrito innumerables veces en estudios científicos, nuestros resultados muestran que los hombres presentan un ángulo de fase mayor al de las mujeres, y su masa muscular (representada en el FMI, el SMI, ASMI y el índice de masa celular) es mayor. Lo contrario ocurre en la masa grasa: es mayor en las mujeres.

En la siguiente Figura 18 se puede observar mediante un diagrama de cajas simples la diferencia entre el ángulo de fase en mujeres y en hombres.

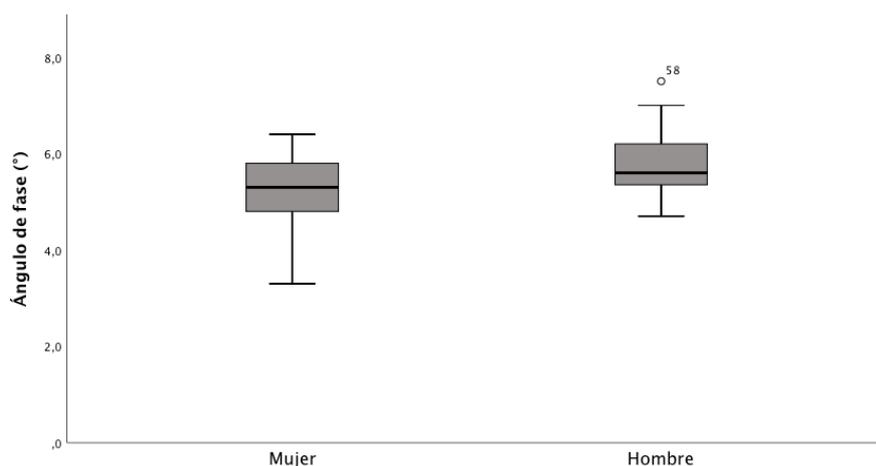


Figura 18. Diagrama de cajas simple del ángulo de fase en hombres y en mujeres.

A consecuencia de estos resultados de composición corporal, la fuerza muscular y el rendimiento físico presentan valores más saludables en los varones diabéticos que en las mujeres. Estos resultados podrían explicar la mayor prevalencia de sarcopenia y fragilidad obtenida en el sexo femenino.

En la Tabla 11, en la que se muestran los resultados de las variables nutricionales recogidas en el estudio, se observa como la composición de la dieta de ambos sexos es muy similar, aunque presenta diferencias en cuanto al número de raciones proteicas consumidas semanalmente siendo mayor en los varones con un tamaño del efecto medio de 0,515. El gasto energético total y el consumo energético, como era esperable, presenta una distribución diferente en ambos grupos un tamaño del efecto grande y mediano respectivamente.

Tabla 11. Variables nutricionales por género.

	MUJERES MEDIA ± DE	HOMBRES MEDIA ± DE	TAMAÑO DEL EFECTO
PUNTUACIÓN MNA	25,8 ± 2,2	27,3 ± 1,7**	0,352
RACIONES DE ALIMENTOS PROTEICOS SEMANALES	9,8 ± 2,5	11,4 ± 3,6*	0,516
GASTO ENERGÉTICO TOTAL (kcal)	2114,9 ± 152,4	2645,0 ± 412,7**	0,738
CONSUMO REFERIDO (kcal)	1587,3 ± 298,0	1827,6 ± 428,4**	0,334
CONSUMO HIDRATOS DE CARBONO (%)	43,7 ± 7,6	41,9 ± 8,6	-
CONSUMO LÍPIDOS (%)	36,1 ± 7,7	38,4 ± 7,7	-
CONSUMO PROTEÍNAS (%)	20,3 ± 4,3	19,8 ± 4,0	-

*p<0,05, **p<0,001

En concordancia a todos los resultados obtenidos en la cohorte estudiada, las mujeres presentan una puntuación más baja en el cribado nutricional, lo cual se relaciona con peor estado nutricional, y por lo tanto las hace más vulnerables y por lo tanto más frágiles que los varones. En este caso el tamaño del efecto también es pequeño, con un valor de la *d* de Cohen de 0,352.

En los resultados obtenidos a partir de la extracción sanguínea se observan pocas diferencias entre los varones y las mujeres diabéticas. Los valores de creatinina, de colesterol total y de cHDL son los únicos que presentan diferencias estadísticamente significativas como se muestra en la Tabla 12. Mientras que las mujeres presentan valores de creatinina más bajos que los hombres, los hombres presentan valores de colesterol total y cHDL más bajos que las mujeres. Mientras que el tamaño del efecto de las diferencias obtenidas en ambos valores de colesterol es mediano, el tamaño del efecto de la creatinina es grande con un valor de la *d* de Cohen de 0,862.

Tabla 12. Variables bioquímicas por género.

	MUJERES MEDIA ± DE	HOMBRES MEDIA ± DE	TAMAÑO DEL EFECTO
GLUCOSA (mg/dl)	147,1 ± 47,7	149,3 ± 43,7	-
HBA1C (%)	7,3 ± 1,0	7,4 ± 1,1	-
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	5,4 ± 1,7	5,7 ± 1,4	-
GOT (u/l)	23,9 ± 8,9	22,3 ± 6,9	-
GPT (u/l)	21,7 ± 11,8	24,1 ± 12,3	-
GGT (u/l)	33,5 ± 42,3	34,8 ± 20,6	-
UREA (mg/dl)	43,8 ± 13,9	41,5 ± 12,2	-
CREATININA (mg/dl)	0,76 ± 0,20	0,96 ± 0,26**	0,862
FILTRADO GLOMERULAR (ml/min)	76,8 ± 14,6	77,2 ± 13,8	-
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	165,7 ± 29,9	148,5 ± 34,4*	0,534
COLESTEROL LDL (mg/dl)	96,4 ± 23,6	91,2 ± 25,3	-
COLESTEROL HDL (mg/dl)	51,6 ± 14,4	43,4 ± 9,2**	0,342
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	141,4 ± 57,4	135,3 ± 88,6	-
ALBÚMINA (g/dl)	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,3	-
PROTEÍNA C REACTIVA	4,2 ± 6,7	4,8 ± 10,9	-
VITAMINA D (25-OH) (ng/ml)	23,2 ± 11,2	26,1 ± 11,0	-

p*<0,05, *p*<0,001

Por último, los valores de MDA y la carbonilación de proteínas, los parámetros utilizados para valorar el EO en sangre son iguales en hombres y mujeres, tal y como se muestra en la Tabla 13. Esto es importante para que al estudiar las diferencias entre pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos o frágiles y robustos podamos adjudicar las diferencias a este hecho sin que el género de las personas que forman los grupos influya.

Tabla 13. Variables de estrés oxidativo por género.

	MUJERES MEDIA ± DE	HOMBRES MEDIA ± DE	TAMAÑO DEL EFECTO
MALONDIALDEHÍDO (µM)	6,1 ± 5,6	5,8 ± 6,0	-
CARBONILACIÓN DE PROTEÍNAS (U.A.)	84,5 ± 26,3	78,1 ± 12,9	-

1.3.2 Variables cualitativas:

Para analizar la distribución de las variables cualitativas, como se ha explicado en el apartado de estadísticos en material y métodos, se utilizan las tablas de contingencia y el estadístico Chi-cuadrado de Pearson y el riesgo relativo y V de Cramer para valorar el tamaño del efecto.

Las diferencias en el estado nutricional, como se refleja en la Tabla 14, se mantienen al clasificar a los pacientes en las tres categorías que da el MNA, aunque la magnitud de la asociación entre el género y el cribado nutricional es baja a juzgar por el valor del estadístico V de Cramer: 0,23. Las diferencias en el ejercicio físico, sin embargo, dejan de verse.

Además, se observa que existe una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol y el sexo. Gracias a la estimación del tamaño del efecto se puede afirmar que esta asociación es baja, con un valor de V de Cramer de 0,40.

Tabla 14. Variables cualitativas clínicas por género.

		MUJERES n (%)	HOMBRES n (%)
VARIABLES CLÍNICAS			
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Si	40 (76,9)	37 (77,1)
	No	12 (23,1)	11 (22,9)

USO DE INSULINA	Si	35 (67,3)	33 (68,7)
	No	17 (32,7)	15 (31,3)
USO DE ANTIAGREGANTES	Si	26 (50,0)	22 (45,8)
	No	26 (50,0)	26 (54,2)
USO DE HIPOLIPEMIANTES	Si	47 (90,4)	37 (77,1)
	No	5 (9,6)	11 (22,9)
CONSUMO DE ALCOHOL**	Diariamente	2 (3,9)	15 (31,2)
	Ocasionalmente	10 (19,2)	12 (25,0)
	Nunca	40 (76,9)	21 (43,8)
HÁBITO TABÁQUICO	Si	4 (7,7)	6 (12,5)
	No	48 (92,3)	42 (87,5)
CRIBADO NUTRICIONAL*	Bien nutrido	44 (84,6)	47 (97,9)
	Riesgo de malnutrición	8 (15,4)	1 (2,1)
	Malnutrición	0 (0,0)	0 (0,0)

*p<0,05, **p<0,001 entre géneros

La clasificación de los pacientes según sus variables antropométricas se puede observar en la Tabla 15. A diferencia de lo que se observaba en las variables cuantitativas, en las variables cualitativas las diferencias estadísticamente desaparecen, aunque se sigue observando una tendencia en las mujeres de mayor porcentaje de grasa corporal.

Tabla 15. Variables cualitativas antropométricas por género.

		MUJERES n (%)	HOMBRES n (%)
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS			
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Bajo peso	1 (1,9)	0 (0,0)
	Normopeso	4 (7,7)	4 (8,3)
	Sobrepeso	18 (34,6)	19 (39,6)
	Obesidad	29 (55,8)	25 (52,1)
PERCENTIL CIRCUNFERENCIA BRAQUIAL	≤10	0 (0,0)	0 (0,0)
	10<X≤50	1 (1,9)	2 (4,3)
	50<X≤90	13 (25,0)	17 (36,2)
	>90	38 (73,1)	28 (59,5)
PERCENTIL PLIEGUE TRICIPITAL	≤10	2 (3,9)	2 (4,3)
	10<X≤50	10 (19,2)	13 (27,7)
	50<X≤90	18 (34,6)	16 (34,0)

	>90	22 (42,3)	16 (34,0)
PERCENTIL ÁREA MUSCULAR DEL BRAZO	≤10	0 (0,0)	2 (4,3)
	10<X≤50	10 (21,2)	12 (25,5)
	50<X≤90	18 (50,0)	19 (40,4)
	>90	22 (28,8)	14 (29,8)

En la Figura 19 se puede observar un gráfico de barras apiladas donde se clasifica la presencia o no de hipertensión arterial en hombres y en mujeres.

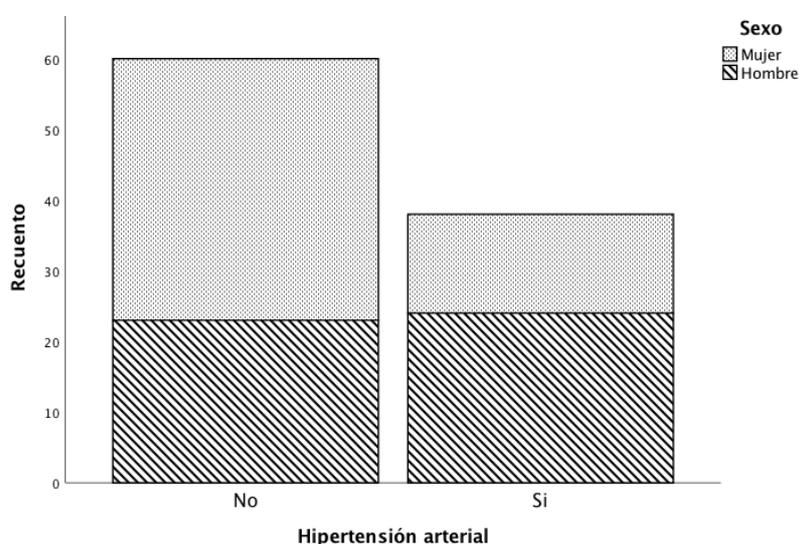


Figura 19. Gráfico de barras apiladas de la hipertensión en hombres y en mujeres.

Las complicaciones de la diabetes se distribuyen de la misma forma entre géneros, tal y como se puede ver en la Tabla 16. No existe, por lo tanto, relación entre la variable sexo y las diferentes complicaciones estudiadas.

Tabla 16. Complicaciones de la diabetes por género.

		MUJERES n (%)	HOMBRES n (%)
COMPLICACIONES DE LA DIABETES			
MICROALBUMINURIA	Si	10 (19,2)	12 (25,0)
	No	42 (80,8)	36 (75,0)
MACROALBUMINURIA	Si	0 (0,0)	4 (8,3)
	No	52 (100)	44 (91,7)

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	Si	6 (11,5)	4 (8,3)
	No	46 (88,5)	44 (91,7)
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	Si	6 (11,5)	5 (10,4)
	No	46 (88,5)	43 (89,6)
ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA	Si	0 (0,0)	4 (8,3)
	No	52 (100,0)	44 (91,7)
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	Si	3 (5,8)	0 (0,0)
	No	49 (94,2)	48 (100)
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	Si	1 (1,9)	0 (0,0)
	No	51 (98,1)	48 (100)
NEUROPATÍA AUTÓNOMA	Si	2 (3,8)	2 (4,2)
	No	50 (96,2)	46 (95,8)
RETINOPATÍA PREPROLIFERATIVA	Si	2 (3,8)	2 (4,2)
	No	50 (96,2)	46 (95,8)
RETINOPATÍA PROLIFERATIVA	Si	2 (3,8)	1 (2,1)
	No	50 (96,2)	47 (97,9)
PIE DIABÉTICO	Si	0 (0,0)	0 (0,0)
	No	52 (100)	48 (100)

Los tres criterios utilizados para el diagnóstico de sarcopenia: masa muscular (utilizando parámetros diferentes para cada uno de los consensos), fuerza muscular y rendimiento físico se han clasificado como alterados o no en la Tabla 17.

Tabla 17. Variables de estado físico por género.

		MUJERES n (%)	HOMBRES n (%)
ESTADO FÍSICO			
GRADO ACTIVIDAD FÍSICA	Sedentario	14 (26,9)	9 (18,7)
	Moderadamente activo	19 (36,5)	15 (31,3)
	Activo	12 (23,1)	18 (37,5)
	Muy activo	7 (13,5)	6 (12,5)
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA ALTERADO	Si	3 (5,8)	0 (0,0)
	No	48 (92,3)	48 (100)
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA APENDICULAR ALTERADO	Si	0 (0,0)	0 (0,0)
	No	51 (100,0)	48 (100)

FUERZA MUSCULAR ALTERADA SEGÚN CONSENSO 1**	Si	26 (50,0)	8 (16,7)
	No	26 (50,0)	40 (83,3)
FUERZA MUSCULAR ALTERADA SEGÚN CONSENSO 2	Si	6 (11,5)	4 (8,3)
	No	46 (88,5)	44 (91,7)
RENDIMIENTO FÍSICO ALTERADO*	Si	13 (25,0)	1 (2,1)
	No	39 (75,0)	47 (97,9)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ entre géneros

Mientras que ambas variables de masa muscular no presentan asociación con el género, si lo hacen la fuerza muscular y el rendimiento físico, ambos alterados con más frecuencia en las mujeres diabéticas.

Se puede afirmar, gracias al cálculo del tamaño del efecto, que las mujeres tienen 4,68 veces más probabilidad de tener la fuerza muscular baja (clasificada según los puntos de corte propuestos por el primer consenso del EWGSOP) que los hombres.

En la siguiente Figura 20 se puede observar un gráfico de barras apiladas donde se clasifica la presencia o no de bajo rendimiento físico en hombres y en mujeres.

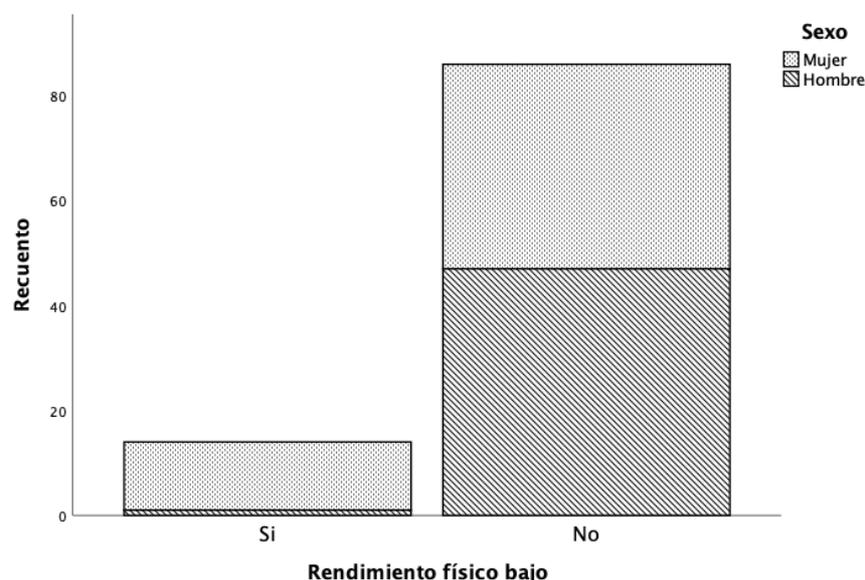


Figura 20. Gráfico de barras apiladas del rendimiento físico bajo en hombres y en mujeres.

Por último, en la Tabla 18 se muestran los cinco criterios utilizados para el diagnóstico de fragilidad y el número de pacientes que presentan o no alterados cada

uno de ellos. La única variable que presenta diferencias estadísticamente significativas entre géneros es la debilidad muscular, más prevalente en las mujeres que en los hombres, aunque con un tamaño del efecto bajo.

Tabla 18. Criterios de fragilidad alterados por género.

		MUJERES n (%)	HOMBRES n (%)
CRITERIOS DE FRAGILIDAD			
FATIGA CRÓNICA AUTOREFERIDA	Si	30 (57,7)	22 (45,8)
	No	22 (42,3)	26 (54,2)
PÉRDIDA DE PESO INVOLUNTARIA	Si	8 (15,4)	5 (10,4)
	No	44 (84,6)	43 (89,6)
BAJO NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA	Si	13 (25,0)	8 (16,7)
	No	39 (75,0)	40 (83,3)
DEBILIDAD MUSCULAR*	Si	27 (51,9)	10 (20,8)
	No	25 (48,1)	38 (79,2)
LENTITUD DE LA MARCHA*	Si	4 (7,7)	0 (0,0)
	No	48 (92,3)	48 (100)

* $p < 0,05$ entre géneros

2. Segunda parte: Asociación del estrés oxidativo en sangre con la presencia de fragilidad (Objetivo 2)

Debido a la baja prevalencia de sarcopenia obtenida mediante el diagnóstico propuesto por ambos consensos del EWGSOP, el análisis comparativo se ha realizado exclusivamente diferenciando a los pacientes según fragilidad.

2.1 Análisis comparativo por fragilidad.

Con la misma finalidad que se han estudiado las diferencias entre hombres y mujeres en el apartado anterior se ha realizado un análisis comparativo entre pacientes robustos, prefrágiles y frágiles de la cohorte completa. Además, este análisis tiene una gran relevancia ya que, tal y como se ha demostrado anteriormente en la primera parte de los resultados, existe una asociación entre el sexo y la presencia de fragilidad en la cohorte de diabéticos estudiada. Se han utilizado tanto las variables cualitativas como las cuantitativas mostradas en los apartados anteriores.

2.1.1 Variables cuantitativas:

Las variables cuantitativas se han analizado entre las tres categorías de fragilidad para observar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, tal y como se muestra en las Tablas 19, 20, 21 y 22. Para ello, se ha utilizado el análisis estadístico ANOVA de un factor entre sujetos en todos aquellos parámetros que cumplían el supuesto de homocedasticidad y Welch F en aquellos que no. Una vez determinados en qué parámetros existen diferencias estadísticamente significativas, mediante los contrastes post-hoc con Bonferroni o Games Howell se ha identificado entre qué grupos existen dichas diferencias. El tamaño del efecto en este caso se ha valorado con η^2_p .

En primer lugar, las variables clínicas mostradas en la Tabla 19 reflejan diferencias en la edad de entre los grupos de la cohorte. Como se podía intuir, los pacientes frágiles son más mayores que los prefrágiles, y estos últimos, a su vez, son

mayores que los robustos. La significación estadística se obtiene para la diferencia existente entre la edad de los pacientes frágiles y los robustos, aunque con un tamaño del efecto pequeño, diferencias que se mantienen en los varones con un tamaño del efecto mediano y que desaparecen en las mujeres.

Al estudiar las variables antropométricas se observan diferencias estadísticamente significativas en varias de ellas. Todas siguen la misma línea: los pacientes con diagnóstico de fragilidad presentan un mayor volumen corporal con un mayor compartimento graso. El IMC, la CC y el PT en la cohorte completa muestran diferencias entre los robustos y los frágiles, siendo los primeros los que menores valores obtienen y en todos los casos el tamaño del efecto es mediano. La CB y el PT también presentan diferencias entre los pacientes robustos frente a los prefrágiles siendo, al igual que el caso anterior, menores los valores obtenidos en los robustos y con un tamaño del efecto mediano en ambos casos.

En los hombres todas estas diferencias significativas desaparecen mientras que las mujeres mantienen diferencias en el IMC, la CB, la CC y el PT entre robustas y frágiles; en el IMC entre robustas y prefrágiles y por último en la CC entre prefrágiles y frágiles. Todas estas diferencias siguen la misma tendencia anterior: los valores aumentan a medida que aumenta la fragilidad del paciente. El tamaño del efecto es grande en el caso del IMC y la CC y mediano en el caso de la CB y el PT.

En la cohorte completa, las variables de composición corporal mostradas en la Tabla 20 muestran que existen diferencias entre la fragilidad y el ángulo de fase y el FMI. El ángulo de fase obtiene valores más elevados en los pacientes robustos frente a los frágiles con un tamaño del efecto mediano. El FMI, como ya ocurría anteriormente cuando se analizaban las variables antropométricas, indica que los pacientes con fragilidad tienen una mayor proporción de grasa corporal que aquellos que no presentan fragilidad. Dichas diferencias se observan tanto entre robustos y prefrágiles como entre robustos y frágiles con un valor de η^2_p de 0,16, correspondiente a un tamaño del efecto grande. En los varones las diferencias desaparecen mientras que en las mujeres se mantienen en el FMI con un tamaño del efecto todavía mayor.

Tabla 19. Variables clínicas y antropométricas cuantitativas según categorías de fragilidad y género.

	ROBUSTOS MEDIA ± DE			PREFRÁGILES MEDIA ± DE			FRÁGILES MEDIA ± DE		
	Total (n=28)	Mujeres (n=7)	Hombres (n=21)	Total (n=57)	Mujeres (n=35)	Hombres (n=22)	Total (n=15)	Mujeres (n=10)	Hombres (n=5)
EDAD (años)	69,0 ± 3,0	70,7 ± 2,6	68,4 ± 3,0	70,4 ± 4,2	70,1 ± 3,9	70,8 ± 4,6	72,1 ± 2,3*	70,2 ± 2,7	72,0 ± 1,4 [†]
EVOLUCIÓN DE LA DIABETES (años)	15,6 ± 7,1	17,9 ± 3,4	14,8 ± 8,0	18,8 ± 11,2	20,5 ± 11,2	16,4 ± 11,2	17,6 ± 13,7	20,6 ± 15,0	10,3 ± 6,6
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	130,2 ± 11,2	121,4 ± 6,9	133,5 ± 10,8	132,2 ± 14,4	130,3 ± 14,1	134,8 ± 14,8	132,1 ± 13,6	133,0 ± 15,7	130,0 ± 14,1
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)	75,4 ± 8,4	71,4 ± 6,9	76,9 ± 8,6	70,5 ± 13,0	69,6 ± 14,3	71,9 ± 11,0	77,9 ± 8,7	78,0 ± 8,9	77,5 ± 9,6
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (kg/m²)	29,1 ± 3,9	26,3 ± 2,2	30,1 ± 3,8	31,1 ± 4,1	31,3 ± 3,9 [†]	30,8 ± 4,6	32,6 ± 4,6*	33,4 ± 4,7 [†]	31,1 ± 4,3
CIRCUNFERENCIA BRAQUIAL (cm)	30,2 ± 2,0	29,8 ± 2,5	30,4 ± 1,8	31,8 ± 3,5*	31,9 ± 3,4	31,5 ± 3,7	32,9 ± 4,6	34,4 ± 4,6 [†]	30,1 ± 3,3
CIRCUNFERENCIA PANTORRILLA (cm)	37,2 ± 3,2	34,8 ± 3,1	38,1 ± 2,9	37,2 ± 3,2	36,7 ± 2,9	38,0 ± 3,5	37,5 ± 3,0	37,9 ± 3,5	36,6 ± 1,5
CIRCUNFERENCIA CINTURA (cm)	102,1 ± 16,4	94,2 ± 11,2	104,7 ± 17,2	106,2 ± 11,7	103,8 ± 9,4	110,1 ± 14,2	114,0 ± 16,8*	114,8 ± 19,9 ^{†,††}	112,4 ± 9,4
PLIEGUE TRICIPITAL (mm)	16,9 ± 5,9	19,7 ± 4,2	15,9 ± 6,2	21,6 ± 8,0*	25,2 ± 5,8	15,7 ± 7,6	23,1 ± 9,6*	27,8 ± 7,7 [†]	13,6 ± 4,3
ÁREA MUSCULAR DEL BRAZO (cm²)	41,1 ± 6,7	38,0 ± 5,3	42,2 ± 6,9	42,3 ± 10,1	39,5 ± 8,9	46,9 ± 10,6	45,5 ± 11,7	46,5 ± 12,0	43,5 ± 12,1

*p<0,05 frente a robustos en el grupo completo, **p<0,05 frente a prefrágiles en el grupo completo, [†]p<0,05 frente a robustos del mismo género, ^{††}p<0,05 frente a prefrágiles del mismo género

La fuerza y el rendimiento físico presentan diferencias estadísticamente significativas entre las tres categorías de fragilidad y demuestran una pérdida de fuerza de prensión de la mano y de velocidad de la marcha a medida que la fragilidad se hace más evidente, lo cual era esperable puesto que se utilizan como criterios para su diagnóstico. En el caso del rendimiento físico las diferencias se presentan entre robustos frente a prefrágiles, robustos frente a frágiles y prefrágiles frente a frágiles, mientras que en el caso de la fuerza muscular las diferencias se presentan entre frágiles y prefrágiles frente a robustos. Al estudiar a los varones las variables siguen la misma tendencia anterior y las diferencias en el rendimiento físico se mantienen entre los prefrágiles y robustos frente a los frágiles y en fuerza muscular entre los robustos frente a los frágiles. Las mujeres mantienen las diferencias en ambos parámetros entre las robustas y las frágiles y en la fuerza muscular también entre las prefrágiles y las frágiles. En todas las variables el tamaño del efecto obtenido es grande.

Como se esperaba, puesto que también se utiliza como criterio diagnóstico de fragilidad, los pacientes frágiles hacen menos ejercicio físico que los prefrágiles, y menos aún que los robustos, con un tamaño del efecto grande. Los únicos grupos que al compararlos no se obtienen diferencias estadísticamente significativas son los robustos con los prefrágiles pese a que sí que se puede ver una tendencia constante a la bajada de ejercicio físico a medida que aumenta la fragilidad. En la siguiente Figura 21 se pueden observar las diferencias en la cohorte completa de forma gráfica, a través de un diagrama de cajas simple.

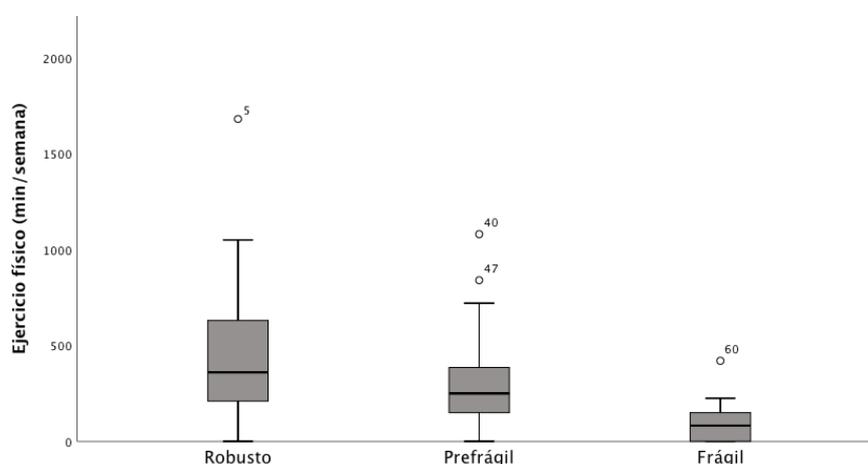


Figura 21. Diagrama de cajas simple del ejercicio físico en robustos, prefrágiles y frágiles en la cohorte completa.

Al estudiar a hombres y mujeres por separado, en los varones desaparecen todas las diferencias mientras que en las mujeres se mantienen entre las prefrágiles y las frágiles y se conserva el valor de η^2_p superior a 0,14.

Tabla 20. Variables cuantitativas de composición corporal y funcionalidad según categorías de fragilidad y género.

	ROBUSTOS MEDIA ± DE			PREFRÁGILES MEDIA ± DE			FRÁGILES MEDIA ± DE		
	Total (n=28)	Mujeres (n=7)	Hombres (n=21)	Total (n=57)	Mujeres (n=35)	Hombres (n=22)	Total (n=15)	Mujeres (n=10)	Hombres (n=5)
RESISTENCIA (Ω)	422,9 ± 46,1	461,0 ± 22,4	408,8 ± 44,8	446,9 ± 75,7	482,3 ± 66,8	398,8 ± 59,2	443,4 ± 58,1	457,6 ± 55,8	407,9 ± 54,2
REACTANCIA (Ω)	41,1 ± 5,4	43,1 ± 4,5	41,0 ± 5,7	43,2 ± 6,2	44,3 ± 6,4	41,8 ± 6,9	39,7 ± 6,4	39,1 ± 3,7	37,0 ± 6,1
ÁNGULO DE FASE (°)	5,7 ± 0,6	5,4 ± 0,5	5,7 ± 0,7	5,5 ± 0,7	5,3 ± 0,7	5,9 ± 0,6	5,1 ± 0,7*	5,0 ± 0,8	5,2 ± 0,5
AGUA CORPORAL TOTAL (l)	45,1 ± 6,7	36,4 ± 2,1	48,4 ± 4,2	42,3 ± 8,9	36,5 ± 3,6	49,9 ± 4,4	41,3 ± 6,0	37,9 ± 2,1	49,5 ± 4,4
ÍNDICE DE MASA GRASA (kg/m²)	6,6 ± 2,3	6,5 ± 2,0	6,3 ± 2,5	9,7 ± 3,6*	11,2 ± 3,2 [†]	7,6 ± 2,9	10,5 ± 4,7*	12,2 ± 5,0 [†]	7,2 ± 1,8
ÍNDICE DE MASA LIBRE DE GRASA (kg/m²)	22,1 ± 2,4	19,6 ± 0,9	23,0 ± 2,1	21,7 ± 3,0	20,0 ± 1,9	23,9 ± 2,8	21,3 ± 2,0	20,8 ± 1,8	22,5 ± 2,3
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR (kg/m²)	10,7 ± 1,5	8,7 ± 0,4	11,4 ± 1,1	9,9 ± 2,1	8,5 ± 1,1	11,7 ± 1,5	9,6 ± 1,5	8,9 ± 1,0	11,3 ± 1,4
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR APENDICULAR (kg/m²)	8,0 ± 0,9	6,9 ± 0,2	8,4 ± 0,7	7,9 ± 1,2	7,3 ± 0,8	8,8 ± 1,1	7,8 ± 0,8	7,6 ± 0,7	8,4 ± 0,9
ÍNDICE DE MASA CELULAR (kg/m²)	11,5 ± 1,7	9,9 ± 0,7	12,1 ± 1,6	11,2 ± 2,4	10,0 ± 1,5	12,9 ± 2,3	10,3 ± 1,7	10,0 ± 1,7	11,1 ± 1,5
FUERZA MUSCULAR (kg)	35,1 ± 9,1	22,6 ± 2,5	39,7 ± 5,5	27,6 ± 9,4*	21,6 ± 4,7	35,9 ± 7,8	21,6 ± 7,8*	17,5 ± 1,9 ^{†,††}	29,3 ± 10,2 [†]
RENDIMIENTO FÍSICO (m/s)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,2*	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,2*,**	0,9 ± 0,3 [†]	0,9 ± 0,3 ^{†,††}
EJERCICIO FÍSICO (min/semana)	462,5 ± 357,0	477,0 ± 574,0	457,1 ± 259,0	320,3 ± 247,8	277,3 ± 176,7	342,1 ± 257,6	105,4 ± 121,9*,**	111,0 ± 140,6 ^{††}	91,3 ± 69,3

*p<0,05 frente a robustos en el grupo completo, **p<0,05 frente a prefrágiles en el grupo completo, [†]p<0,05 frente a robustos del mismo género, ^{††}p<0,05 frente a prefrágiles del mismo género.

En cuanto a las variables nutricionales incluidas en el estudio mostradas en la Tabla 21 no se obtienen diferencias entre las tres categorías de fragilidad respecto a la composición de la dieta, ni en la cohorte completa ni ambos géneros por separado, lo cual parece indicar que la alimentación, en la población estudiada, no influye sobre el grado de fragilidad.

Sin embargo, pese a no obtenerse significación estadística en las diferencias, al observar el número de raciones semanales de alimentos proteicos como carnes (tanto blancas como rojas), pescado, huevo o legumbres, se observa una tendencia de menor consumo de estas en la población frágil, con un consumo de 9,6 raciones medias semanales frente a las 11,4 raciones medias de los robustos. Esta tendencia se mantiene en las mujeres pero no en los hombres, en los que los prefrágiles son el grupo de pacientes con menor consumo proteico referido.

En el parámetro que sí que se encuentran diferencias es en la puntuación del MNA, el cribado nutricional, entre los pacientes robustos frente a los frágiles y a los prefrágiles con un tamaño del efecto grande de 0,22. La puntuación desciende (lo cual indica un peor estado nutricional) con el empeoramiento del estado funcional del paciente. Estas diferencias no se obtienen en el grupo de las mujeres, pero si en el grupo de los varones entre los robustos y los prefrágiles y los robustos y los frágiles y el valor de η^2_p se incrementa hasta 0,27, indicando un tamaño del efecto grande.

Tabla 21. Variables nutricionales cuantitativas según categorías de fragilidad y género.

	ROBUSTOS MEDIA ± DE			PREFRÁGILES MEDIA ± DE			FRÁGILES MEDIA ± DE		
	Total (n=28)	Mujeres (n=7)	Hombres (n=21)	Total (n=57)	Mujeres (n=35)	Hombres (n=22)	Total (n=15)	Mujeres (n=10)	Hombres (n=5)
PUNTUACIÓN MNA	27,8 ± 1,4	26,6 ± 1,5	28,3 ± 1,1	26,4 ± 1,9*	26,1 ± 1,9	26,9 ± 1,7 [†]	24,7 ± 2,6*	24,3 ± 3,0	25,0 ± 0,7 [†]
RACIONES SEMANALES DE ALIMENTOS PROTEICOS	11,4 ± 2,8	10,0 ± 1,4	11,9 ± 3,0	10,4 ± 3,3	9,9 ± 2,9	10,5 ± 2,6	9,6 ± 2,6	9,2 ± 1,2	10,8 ± 4,7
CONSUMO HIDRATOS CARBONO (%)	41,5 ± 10,4	42,8 ± 11,2	41,0 ± 10,3	43,4 ± 6,6	44,1 ± 6,4	42,4 ± 7,0	42,8 ± 9,5	42,8 ± 9,5	42,9 ± 11,0
CONSUMO LÍPIDOS (%)	38,6 ± 9,2	38,7 ± 10,3	38,5 ± 9,0	36,4 ± 6,8	35,0 ± 6,7	38,2 ± 6,6	38,0 ± 8,8	37,9 ± 9,0	38,4 ± 9,6
CONSUMO PROTEÍNAS (%)	19,9 ± 4,1	18,3 ± 3,4	20,5 ± 4,3	20,3 ± 4,1	20,9 ± 4,1	19,4 ± 4,0	19,2 ± 4,6	19,3 ± 5,4	18,7 ± 2,1

*p<0,05 frente a robustos en el grupo completo, [†]p<0,05 frente a robustos del mismo género.

De todos los parámetros obtenidos a partir de la muestra sanguínea extraída a los pacientes: control de la diabetes, perfil lipídico, función hepática y renal, proteínas viscerales y vitaminas no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas tanto en la cohorte completa como al estudiar mujeres y hombres por separado tal y como se observa en la Tabla 22.

El MDA y la carbonilación de proteínas han sido los parámetros seleccionados para la medición del EO en sangre en nuestro estudio, y tal y como se puede observar en la Tabla 19 se obtienen los menores valores en la población robusta.

El primero, el MDA presenta un gran aumento en los pacientes prefrágiles respecto a los robustos, que desciende por encima de los robustos en los frágiles. Las diferencias entre grupos de este parámetro son estadísticamente significativas en los robustos frente a prefrágiles con un tamaño del efecto mediano. Tanto en las mujeres como en los hombres estas diferencias desaparecen, aunque se observa la misma tendencia que la observada en la cohorte completa.

La carbonilación de proteínas, sin embargo, muestra un aumento gradual entre las tres categorías. Las diferencias estadísticamente significativas existen entre los robustos y los frágiles y entre los prefrágiles y frágiles tanto en la cohorte completa como en las mujeres, con un tamaño del efecto grande en ambos casos. En la Figura 22 se puede ver esta tendencia creciente de forma gráfica mediante un diagrama de cajas simple.

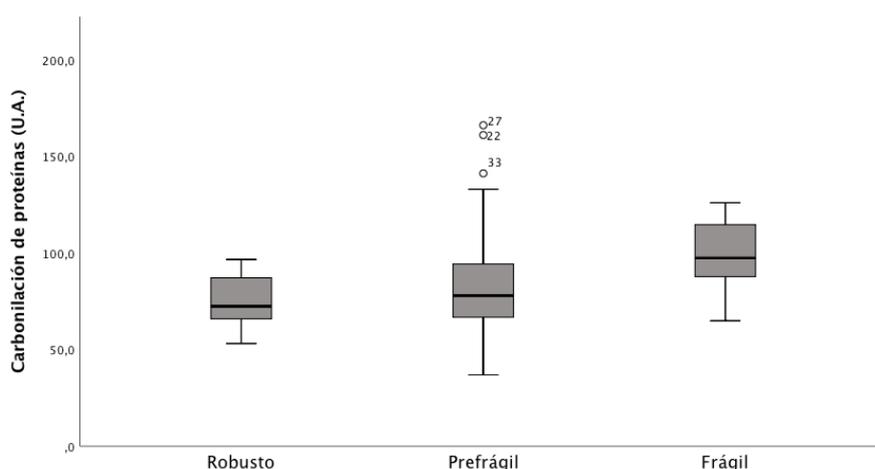


Figura 22. Diagrama de cajas simple de la carbonilación de proteínas en robustos, prefrágiles y frágiles.

Tabla 22. Variables bioquímicas y de estrés oxidativo según categorías de fragilidad y género.

	ROBUSTOS MEDIA ± DE			PREFRÁGILES MEDIA ± DE			FRÁGILES MEDIA ± DE		
	Total (n=28)	Mujeres (n=7)	Hombres (n=21)	Total (n=57)	Mujeres (n=35)	Hombres (n=22)	Total (n=15)	Mujeres (n=10)	Hombres (n=5)
GLUCOSA (mg/dl)	138,7 ± 34,6	126,0 ± 42,4	143,4 ± 31,2	156,1 ± 49,3	156,1 ± 49,1	156,2 ± 50,6	131,6 ± 41,9	130,4 ± 40,2	134,8 ± 52,3
HBA1C (%)	7,1 ± 1,0	6,9 ± 0,8	7,2 ± 1,1	7,5 ± 1,1	7,5 ± 1,1	7,5 ± 1,1	7,4 ± 1,1	7,2 ± 0,7	8,1 ± 1,8
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	5,3 ± 1,3	4,7 ± 1,4	5,5 ± 1,2	5,7 ± 1,6	5,5 ± 1,7	5,9 ± 1,5	5,3 ± 1,8	5,4 ± 1,9	5,1 ± 1,6
GOT (u/L)	21,8 ± 5,9	21,1 ± 4,6	22,1 ± 6,4	24,0 ± 8,7	24,5 ± 9,4	23,2 ± 7,5	22,1 ± 8,7	23,6 ± 9,6	18,3 ± 5,0
GPT (u/L)	20,4 ± 10,5	12,3 ± 5,8	23,4 ± 10,3	24,6 ± 12,9	24,0 ± 12,1	25,4 ± 14,1	19,9 ± 10,6	20,2 ± 11,2	19,0 ± 10,4
GGT (u/L)	30,5 ± 16,6	21,0 ± 7,9	33,4 ± 17,7	36,7 ± 41,3	37,5 ± 50,6	35,4 ± 24,0	30,1 ± 14,3	28,1 ± 14,5	35,0 ± 14,4
UREA (mg/dl)	42,1 ± 11,4	38,6 ± 10,6	43,4 ± 11,7	44,0 ± 12,8	45,4 ± 14,2	42,0 ± 10,5	38,0 ± 16,8	41,5 ± 14,8	29,1 ± 20,3
CREATININA (mg/dl)	0,84 ± 0,28	0,68 ± 0,16	0,90 ± 0,29	0,86 ± 0,25	0,77 ± 0,21	0,99 ± 0,25	0,87 ± 0,17	0,81 ± 0,17	1,00 ± 0,11
FILTRADO GLOMERULAR (ml/min)	81,0 ± 13,4	81,7 ± 11,7	80,8 ± 14,3	76,2 ± 14,8	77,4 ± 15,5	74,6 ± 13,8	72,5 ± 11,5	71,2 ± 12,5	75,9 ± 9,2
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	164,5 ± 41,2	185,3 ± 24,2	149,2 ± 29,3	155,5 ± 28,4	163,9 ± 27,1	143,8 ± 26,4	152,5 ± 35,9	158,0 ± 39,0	138,8 ± 25,9
COLESTEROL LDL (mg/dl)	101,4 ± 28,4	108,3 ± 15,4	93,8 ± 24,1	92,7 ± 21,4	96,6 ± 22,5	87,3 ± 18,9	85,2 ± 26,5	87,6 ± 29,5	79,3 ± 19,3
COLESTEROL HDL (mg/dl)	49,2 ± 11,7	59,4 ± 13,5	45,4 ± 8,6	46,7 ± 12,6	50,4 ± 13,2	41,6 ± 9,9	49,0 ± 15,9	50,4 ± 18,6	45,5 ± 5,8
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	121,3 ± 68,1	133,7 ± 75,8	116,7 ± 66,6	144,2 ± 77,7	139,5 ± 50,8	134,8 ± 70,4	146,1 ± 65,3	153,5 ± 70,1	127,5 ± 55,6
ALBÚMINA (g/dl)	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,3	4,3 ± 0,2	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,3	4,1 ± 0,3	4,1 ± 0,3	4,3 ± 0,1

PROTEÍNA C REACTIVA	4,6 ± 11,6	1,7 ± 0,8	5,7 ± 13,5	3,7 ± 6,6	3,0 ± 2,8	4,6 ± 9,7	7,8 ± 11,6	10,1 ± 13,2	2,3 ± 1,2
VITAMINA D (25-OH) (ng/ml)	28,2 ± 12,4	30,7 ± 12,6	27,3 ± 12,6	23,9 ± 10,6	22,9 ± 11,1	25,1 ± 10,0	21,0 ± 10,1	18,7 ± 9,0	26,5 ± 11,8
MALONDIALDEHÍDO (μM)	3,3 ± 2,4	2,2 ± 0,5	3,6 ± 2,6	7,1 ± 6,3*	6,9 ± 6,2	7,3 ± 6,7	5,9 ± 6,3	5,4 ± 4,2	6,8 ± 9,8
CARBONILACIÓN DE PROTEÍNAS (U.A.)	75,1 ± 13,3	69,4 ± 14,5	76,4 ± 13,0	79,8 ± 22,6	81,1 ± 27,2	77,8 ± 13,3	103,6 ± 23,7*,**	103,2 ± 18,4 ^{†,††}	104,3 ± 34,7

*p<0,05 frente a robustos en el grupo completo, **p<0,05 frente a prefrágiles en el grupo completo, † p<0,05 frente a robustos del mismo género, †† p<0,05 frente a prefrágiles del mismo género.

2.1.2 Variables cualitativas:

A continuación, en las Tablas 23, 24, 25 y 26 se analiza la distribución de las variables cualitativas entre las tres categorías de fragilidad, tanto en la cohorte completa como por géneros. Para ello se han utilizado las tablas de contingencia y el estadístico Chi-cuadrado de Pearson de la misma manera que en el apartado 1.3.2 de resultados. Para la valoración del tamaño del efecto, en este caso, se utiliza siempre V de Cramer puesto que existen tres categorías de respuesta en una de las variables.

Exactamente lo mismo que se observaba anteriormente, aunque esta vez en forma de variables categóricas, existe una asociación entre la fragilidad y el estado nutricional, aunque esta es baja (V de Cramer de 0,389) que se mantiene en las mujeres (V de Cramer de 0,475) y se pierde en los varones tal y como puede verse en la Tabla 23.

La clasificación de la cohorte completa según los resultados del cribado nutricional en forma de gráfico de barras apiladas, se puede ver en la Figura 23.

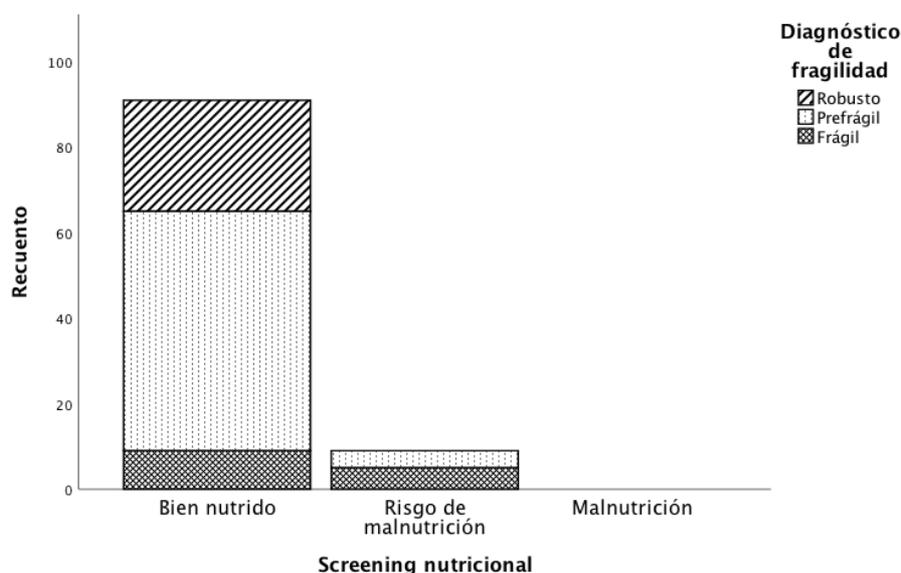


Figura 23. Gráfico de barras apiladas del estado nutricional en robustos, prefrágiles y frágiles.

Al clasificar las variables antropométricas en su versión cualitativa, mostradas en la Tabla 24, mediante percentiles entre las tres categorías del diagnóstico de fragilidad, a diferencia de lo que ocurría en su versión cuantitativa, la mayoría pierden la significación estadística tanto en la cohorte completa como en los géneros por separado.

Tabla 23. Variables clínicas cualitativas según categorías de fragilidad y género.

		ROBUSTOS n (%)			PREFRÁGILES n (%)			FRÁGILES n (%)		
		Total (n=28)	Mujeres (n=7)	Hombres (n=21)	Total (n=57)	Mujeres (n=35)	Hombres (n=22)	Total (n=15)	Mujeres (n=10)	Hombres (n=5)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Si	20 (71,4)	5 (71,4)	15 (71,4)	45 (78,9)	27 (77,1)	18 (81,8)	12 (80,0)	8 (80,0)	4 (80,0)
	No	8 (28,6)	2 (28,6)	6 (28,6)	12 (21,1)	8 (22,9)	4 (18,2)	3 (20,0)	2 (20,0)	1 (20,0)
USO DE INSULINA	Si	16 (57,1)	3 (42,9)	13 (61,9)	42 (73,7)	25 (71,4)	17 (77,3)	10 (66,7)	7 (70,0)	3 (60,0)
	No	12 (42,9)	4 (57,1)	8 (38,1)	15 (26,3)	10 (28,6)	5 (22,7)	5 (33,3)	3 (30,0)	2 (40,0)
USO DE ANTIAGREGANTES	Si	14 (50,0)	3 (42,9)	11 (52,4)	26 (45,6)	17 (48,6)	9 (40,9)	8 (53,3)	6 (60,0)	2 (40,0)
	No	14 (50,0)	4 (57,1)	10 (47,6)	31 (54,4)	18 (51,4)	13 (59,1)	7 (46,7)	4 (40,0)	3 (60,0)
USO DE HIPOLIPEMIANTES	Si	23 (82,1)	7 (100)	16 (76,2)	49 (86,0)	32 (91,4)	17 (77,3)	12 (80,0)	8 (80,0)	4 (80,0)
	No	5 (17,9)	0 (0,0)	5 (23,8)	8 (14,9)	3 (8,6)	5 (22,7)	3 (20,0)	2 (20,0)	1 (20,0)
HÁBITO TABÁQUICO	Si	3(10,7)	2 (28,6)	1 (4,8)	7 (12,3)	2 (5,7)	5 (22,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	No	25 (89,3)	5 (71,4)	20 (95,2)	50 (87,7)	33 (94,3)	17 (77,3)	15 (100)	10 (100)	5 (100)
CONSUMO DE ALCOHOL	Diariamente	6 (21,4)	1 (14,3)	5 (23,8)	8 (14,0)	0 (0,0)	8 (36,4)	3 (20,0)	1 (10,0)	2 (40,0)
	Ocasionalmente	10 (35,7)	1 (14,3)	9 (42,9)	11 (19,3)	8 (22,9)	3 (13,6)	1 (6,7)	1 (10,0)	0 (0,0)
	Nunca	12 (42,9)	5 (71,4)	7 (33,3)	38 (66,7)	27 (77,1)	11 (50,0)	11 (73,3)	8 (80,0)	3 (60,0)
CRIBADO NUTRICIONAL*.[†]	Bien nutrido	28 (100)	7 (100)	21 (100)	53 (93,0)	32 (91,4)	21 (95,5)	10 (66,7)	5 (50,0)	5 (100)
	En riesgo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (7,0)	3 (8,6)	1 (4,5)	5 (33,3)	5 (50,0)	0 (0,0)
	Malnutrición	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

*p<0,05 en la cohorte completa, †p<0,05 en las mujeres

Tabla 24. Variables antropométricas cualitativas según categorías de fragilidad y género.

		ROBUSTOS n (%)			PREFRÁGILES n (%)			FRÁGILES n (%)		
		Total (n=28)	Mujeres (n=7)	Hombres (n=21)	Total (n=57)	Mujeres (n=35)	Hombres (n=22)	Total (n=15)	Mujeres (n=10)	Hombres (n=5)
ÍNDICE DE MASA CORPORAL*[†]	Bajo peso	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Normopeso	6 (21,4)	3 (42,9)	3 (14,3)	2 (3,5)	1 (2,9)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sobrepeso	12 (42,9)	4 (57,1)	8 (38,1)	19 (33,3)	11 (31,4)	8 (36,4)	6 (40,0)	3 (30,0)	3 (60,0)
	Obesidad	10 (35,7)	0 (0,0)	10 (47,6)	35 (61,4)	22 (62,9)	13 (59,1)	9 (60,0)	7 (70,0)	2 (40,0)
PERCENTIL CIRCUNFERENCIA BRAQUIAL	≤10	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	10<X≤50	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	1 (2,9)	1 (4,8)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (20,0)
	50<X≤90	11 (39,3)	3 (42,9)	8 (38,1)	16 (28,6)	8 (22,9)	8 (38,1)	3 (20,0)	2 (20,0)	1 (20,0)
	>90	17 (60,7)	4 (57,1)	13 (61,9)	38 (67,9)	26 (74,2)	12 (57,1)	11 (73,3)	8 (80,0)	3 (60,0)
PERCENTIL PLIEGUE TRICIPITAL	≤10	1 (3,6)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (5,4)	1 (2,9)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	10<X≤50	6 (21,4)	1 (14,3)	5 (23,8)	13 (23,2)	7 (20,0)	6 (28,6)	4 (26,7)	2 (20,0)	2 (40,0)
	50<X≤90	12 (42,9)	4 (57,1)	8 (38,1)	17 (30,4)	11 (31,4)	6 (28,6)	5 (33,3)	3 (30,0)	2 (40,0)
	>90	9 (32,1)	1 (14,3)	8 (38,1)	23 (41,1)	16 (45,7)	7 (33,3)	6 (40,0)	5 (50,0)	1 (20,0)
PERCENTIL ÁREA MUSCULAR DEL BRAZO*[†]	≤10	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (20,0)
	10<X≤50	8 (28,6)	1 (14,3)	7 (33,3)	12 (21,4)	8 (22,9)	4 (19,0)	3 (20,0)	2 (20,0)	1 (20,0)
	50<X≤90	15 (53,6)	6 (85,7)	9 (42,9)	28 (50,0)	18 (51,4)	10 (47,6)	2 (13,3)	2 (20,0)	0 (0,0)
	>90	4 (14,3)	0 (0,0)	4 (19,0)	16 (28,6)	9 (25,7)	7 (33,3)	9 (60,0)	6 (60,0)	3 (60,0)

*p<0,05 en la cohorte completa, †p<0,05 en las mujeres

Las únicas variables antropométricas que obtienen significación estadística que demuestra que existe una relación entre ellas y el diagnóstico de fragilidad es el IMC y el AMB, tanto en el grupo completo como en las mujeres diabéticas, aunque todas ellas con un tamaño del efecto bajo.

Al estudiar las complicaciones de las diabetes, tal y como se observa en la Tabla 25, se obtienen resultados que indican que no existe relación entre dichas complicaciones y la presencia o no de fragilidad o prefragilidad. Solamente una, la arteriopatía periférica, obtiene resultados significativos, aunque su asociación con el diagnóstico de fragilidad presenta un tamaño del efecto bajo y solamente se obtiene para el grupo completo, no al estudiar a las mujeres y los hombres por separado.

Por otro lado, se obtiene una asociación significativa entre la actividad física y la fragilidad (baja en el grupo completo y moderada en el grupo de los hombres) y, en la misma línea que sus resultados en forma de variables continuas, las variables de composición corporal no demuestran que exista relación entre la masa muscular, tanto total como apendicular, con la fragilidad.

La fuerza muscular clasificada según los puntos de corte propuestos en el primer consenso del EWGSOP y el rendimiento físico sí que se asocian a la fragilidad en la cohorte completa y en las mujeres en el primer caso y en la cohorte completa, en las mujeres y en los hombres en el segundo caso. Se obtienen tamaños del efecto bajos en todos los casos excepto en el rendimiento físico en las mujeres, que se obtiene una V de Cramer de 0,524 que refleja una asociación moderada.

Se puede ver de forma muy visual en la Figura 24 la asociación entre la fragilidad y la presencia o no de baja fuerza muscular según el primer consenso publicado en la cohorte completa. Mientras que la primera barra la forman principalmente pacientes prefrágiles y frágiles, la segunda está formada por robustos y prefrágiles.

Tabla 25. Complicaciones de la diabetes según categorías de fragilidad y género.

		ROBUSTOS n (%)			PREFRÁGILES n (%)			FRÁGILES n (%)		
		Total (n=28)	Mujeres (n=7)	Hombres (n=21)	Total (n=57)	Mujeres (n=35)	Hombres (n=22)	Total (n=15)	Mujeres (n=10)	Hombres (n=5)
MICROALBUMINURIA	Si	7 (25,0)	1 (14,3)	6 (28,6)	12 (21,1)	7 (20,0)	5 (22,7)	3 (20,0)	2 (20,0)	1 (20,0)
	No	21 (75,0)	6 (85,7)	15 (71,4)	45 (78,9)	28 (80,0)	17 (77,3)	12 (80,0)	8 (80,0)	4 (80,0)
MACROALBUMINURIA	Si	3 (10,7)	0 (0,0)	3 (14,3)	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	No	25 (89,3)	7 (100)	18 (85,7)	56 (98,2)	35 (100)	21 (95,5)	15 (100)	10 (100)	5 (100)
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	Si	2 (7,1)	0 (0,0)	2 (9,5)	8 (14,0)	6 (17,1)	2 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	No	26 (92,9)	7 (100)	19 (90,5)	49 (86,0)	29 (82,9)	20 (90,9)	15 (100)	10 (100)	5 (100)
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	Si	3 (10,7)	0 (0,0)	3 (14,3)	6 (10,5)	4 (11,4)	2 (9,1)	2 (13,3)	2 (20,0)	0 (0,0)
	No	25 (89,3)	7 (100)	18 (85,7)	51 (89,5)	31 (88,6)	20 (90,9)	13 (86,7)	8 (80,0)	5 (100)
ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA*	Si	3 (10,7)	0 (0,0)	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (20,0)
	No	25 (89,3)	7 (100)	18 (85,7)	57 (100)	35 (100)	22 (100)	14 (93,3)	10 (100)	4 (80,0)
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	Si	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,3)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	No	28 (100)	7 (100)	21 (100)	54 (94,7)	32 (91,4)	22 (100)	15 (100)	10 (100)	5 (100)
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	Si	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	No	28 (100)	7 (100)	21 (100)	56 (98,2)	34 (97,1)	22 (100)	15 (100)	10 (100)	5 (100)
NEUROPATÍA AUTÓNOMA	Si	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (4,8)	3 (5,3)	2 (5,7)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	No	27 (96,4)	7 (100)	20 (95,2)	54 (94,7)	33 (94,3)	21 (95,5)	15 (100)	10 (100)	5 (100)
RETINOPATÍA PREPROLIFERATIVA	Si	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (1,8)	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (13,3)	1 (10,0)	1 (20,0)

	No	27 (96,4)	7 (100)	20 (95,2)	56 (98,2)	34 (97,1)	22 (100)	13 (86,7)	9 (90,0)	4 (80,0)
RETINOPATÍA PROLIFERATIVA	Si	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (4,8)	2 (3,5)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	No	27 (96,4)	7 (100)	20 (95,2)	55 (96,5)	33 (94,3)	22 (100)	15 (100)	10 (100)	5 (100)
PIE DIABÉTICO	Si	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	No	28 (100)	7 (100)	21 (100)	57 (100)	35 (100)	22 (100)	15 (100)	10 (100)	5 (100)

*p<0,05 en la cohorte completa

Tabla 26. Variables de estado físico según categorías de fragilidad y género

		ROBUSTOS n (%)			PREFRÁGILES n (%)			FRÁGILES n (%)		
		Total (n=28)	Mujeres (n=7)	Hombres (n=21)	Total (n=57)	Mujeres (n=35)	Hombres (n=22)	Total (n=15)	Mujeres (n=10)	Hombres (n=5)
GRADO ACTIVIDAD FÍSICA*[‡]	Sedentario	1 (3,6)	1 (14,3)	0 (0,0)	11 (19,3)	7 (20,0)	4 (18,2)	11 (73,3)	6 (60,0)	5 (100)
	Activo moderado	10 (35,7)	3 (42,9)	7 (33,3)	22 (38,6)	14 (40,0)	8 (36,4)	2 (13,3)	2 (20,0)	0 (0,0)
	Activo	12 (42,9)	1 (14,3)	11 (52,4)	17 (29,8)	10 (28,6)	7 (31,8)	1 (6,7)	1 (10,0)	0 (0,0)
	Muy activo	5 (17,9)	2 (28,6)	3 (14,3)	7 (12,3)	4 (11,4)	3 (13,6)	1 (6,7)	1 (10,0)	0 (0,0)
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA ALTERADO	Si	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	2 (5,9)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (10,0)	0 (0,0)
	No	28 (100)	7 (100)	21 (100)	54 (96,4)	32 (94,1)	22 (100)	14 (93,3)	9 (90,0)	5 (100)
ÍNDICE DE MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA APENDICULAR ALTERADO	Si	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	No	28 (100)	7 (100)	21 (100)	56 (100)	34 (100)	22 (100)	15 (100)	10 (100)	5 (100)
FUERZA MUSCULAR ALTERADA SEGÚN CONSENSO 1*[†]	Si	2 (7,1)	1 (14,3)	1 (4,8)	21 (36,8)	16 (45,7)	5 (22,7)	11 (73,3)	9 (90,0)	2 (40,0)
	No	26 (92,9)	6 (85,7)	20 (95,2)	36 (63,2)	19 (54,3)	17 (77,3)	4 (26,7)	1 (10,0)	3 (60,0)
FUERZA MUSCULAR ALTERADA SEGÚN CONSENSO 2	Si	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (12,3)	4 (11,4)	3 (13,6)	3 (20,0)	2 (20,0)	1 (20,0)
	No	28 (100)	7 (100)	21 (100)	50 (87,7)	31 (88,6)	19 (86,4)	12 (80,0)	8 (80,0)	4 (80,0)
RENDIMIENTO FÍSICO ALTERADO*^{†,‡}	Si	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (10,5)	6 (17,1)	0 (0,0)	8 (46,7)	7 (70,0)	1 (20,0)
	No	28 (100)	7 (100)	21 (100)	51 (89,5)	29 (82,9)	22 (100)	7 (53,3)	3 (30,0)	4 (80,0)

*p<0,05 en la cohorte completa, †p<0,05 en las mujeres, ‡p<0,05 en los hombres

Por último, al estudiar la asociación entre los cinco criterios de fragilidad y la fragilidad, tal y como puede observarse en la Tabla 27, se obtienen diferencias estadísticamente significativas tanto para la cohorte completa como para las mujeres y los hombres por separado, excepto en el criterio de lentitud de la marcha, que pierde significación en los varones. Todas las asociaciones son moderadas excepto en criterio de lentitud de la marcha en la cohorte completa que obtiene una asociación baja y los criterios de fatiga crónica y baja actividad física, que en el caso de las mujeres obtienen asociaciones bajas con la fragilidad mientras que en los varones las asociaciones son altas.

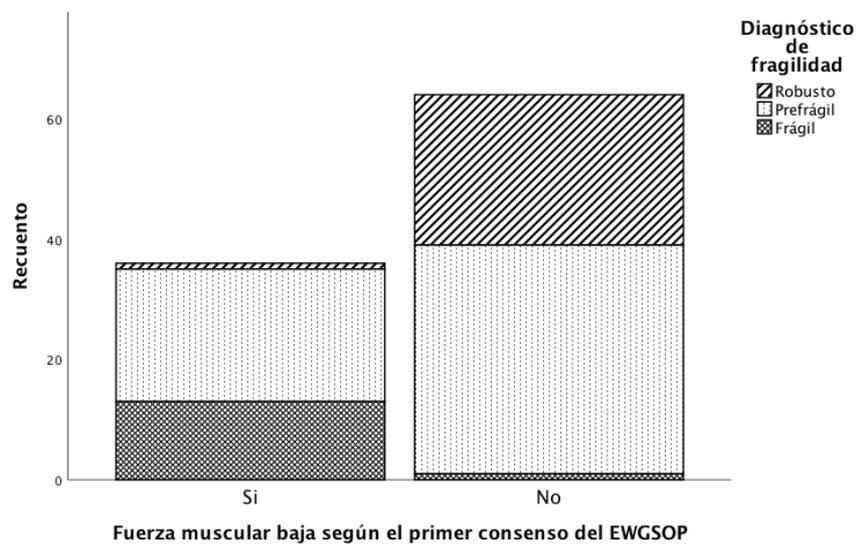


Figura 24. Gráfico de barras apiladas de la presencia o no de baja fuerza muscular en robustos, prefrágiles y frágiles.

Tabla 27. Criterios de fragilidad alterados según categorías de fragilidad y género.

		ROBUSTOS n (%)			PREFRÁGILES n (%)			FRÁGILES n (%)		
		Total (n=28)	Mujeres (n=7)	Hombres (n=21)	Total (n=57)	Mujeres (n=35)	Hombres (n=22)	Total (n=15)	Mujeres (n=10)	Hombres (n=5)
FATIGA CRÓNICA AUTOREFERIDA^{*,†,‡}	Si	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	39 (68,4)	22 (62,9)	17 (77,3)	13 (86,7)	8 (80,0)	5 (100)
	No	28 (100)	7 (100)	21 (100)	18 (31,6)	13 (37,1)	5 (22,7)	2 (13,3)	2 (20,0)	0 (0,0)
PÉRDIDA DE PESO INVOLUNTARIA^{*,†,‡}	Si	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (7,0)	2 (5,7)	2 (9,1)	9 (60,0)	6 (60,0)	3 (60,0)
	No	28 (100)	7 (100)	21 (100)	53 (93,0)	33 (94,3)	20 (90,9)	6 (40,0)	4 (40,0)	2 (40,0)
BAJO NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA^{*,†,‡}	Si	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (17,5)	7 (20,0)	3 (13,6)	11 (73,3)	6 (60,0)	5 (100)
	No	28 (100)	7 (100)	21 (100)	47 (82,5)	28 (80,0)	19 (86,4)	4 (26,7)	4 (40,0)	0 (0,0)
DEBILIDAD MUSCULAR^{*,†,‡}	Si	1 (3,6)	1 (14,3)	0 (0,0)	22 (38,6)	16 (45,7)	6 (27,3)	14 (93,3)	10 (100)	4 (80,0)
	No	27 (96,4)	6 (85,7)	21 (100)	35 (61,4)	19 (54,3)	16 (72,7)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (20,0)
LENTITUD DE LA MARCHA^{*,†}	Si	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (26,7)	4 (40,0)	0 (0,0)
	No	28 (100)	7 (100)	21 (100)	57 (100)	35 (100)	22 (100)	11 (73,3)	6 (60,0)	5 (100)

*p<0,05 en la cohorte completa, †p<0,05 en las mujeres, ‡p<0,05 en los hombres

2.2 Correlaciones bivariadas con fragilidad.

Se ha realizado un análisis de correlaciones bivariadas entre el número de criterios de fragilidad y las variables cuantitativas significativas en el análisis estadístico anterior con la finalidad de observar su variación conjunta. Las correlaciones se han realizado mediante el test no paramétrico Rho de Spearman y se muestran en la Tabla 21.

La edad y las cuatro variables antropométricas, IMC, CB, CC y PT obtienen una correlación directa débil con la fragilidad, es decir, aumentan a la vez. A excepción de la edad, estas correlaciones se mantienen significativas en el grupo de las mujeres pasando a ser moderadas en el caso del IMC y la circunferencia de la cintura. En los hombres la correlación significativa entre estas variables y los criterios de fragilidad desaparece.

Algo similar sucede con el índice de masa grasa, que presenta una correlación directa y débil de forma significativa en la cohorte completa y en las mujeres, pero no en los varones. El ángulo de fase se asocia inversamente de forma débil con los criterios de fragilidad en la cohorte completa, es decir, a medida que un paciente tiene más criterios de fragilidad alterados, menor es su ángulo de fase. Esta correlación desaparece al estudiar a los hombres y a las mujeres por separado.

Tanto la fuerza muscular como la velocidad de la marcha se correlacionan con los criterios de fragilidad de forma significativa inversamente en ambos casos. Las asociaciones son moderadas en el caso de la cohorte completa y débiles al estudiar hombres y mujeres por separado a excepción de la fuerza muscular en las mujeres, que mantiene una asociación moderada con la fragilidad.

Como se esperaba tras anteriores análisis, el ejercicio físico y el estado nutricional también se correlacionan con la fragilidad en la cohorte completa de forma inversa y con una magnitud moderada. Estos resultados se trasladan de la misma forma a los dos géneros en el caso del ejercicio físico, sin embargo, en el caso del estado nutricional se pierde la correlación en las mujeres.

Por último, la variable de EO carbonilación de proteínas solamente presenta una correlación significativa de forma directa de magnitud débil en la cohorte completa.

Tabla 28. Correlaciones bivariadas entre la fragilidad y diferentes variables cuantitativas en la cohorte completa y por géneros.

	FRAGILIDAD		
	Total (n=100)	Mujeres (n=52)	Hombres (n=48)
EDAD (años)	$r = 0,219^*$	-	-
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	$r = 0,323^{**}$	$r = 0,456^{**}$	-
CIRCUNFERENCIA BRAQUIAL (cm)	$r = 0,233^*$	$r = 0,279^*$	-
CIRCUNFERENCIA CINTURA (cm)	$r = 0,237^*$	$r = 0,436^{**}$	-
PLIEGUE TRICIPITAL (mm)	$r = 0,257^*$	$r = 0,308^*$	-
ÁNGULO DE FASE (°)	$r = -0,209^*$	-	-
ÍNDICE DE MASA GRASA (kg/m ²)	$r = 0,387^{**}$	$r = 0,367^{**}$	-
FUERZA MUSCULAR (kg)	$r = -0,468^{**}$	$r = -0,438^{**}$	$r = -0,375^{**}$
VELOCIDAD DE LA MARCHA (m/s)	$r = -0,400^{**}$	$r = -0,326^*$	$r = -0,313^*$
EJERCICIO FÍSICO (min/semana)	$r = -0,552^{**}$	$r = -0,503^{**}$	$r = -0,518^{**}$
CRIBADO NUTRICIONAL (puntos)	$r = -0,442^{**}$	-	$r = -0,517^{**}$
CARBONILACIÓN DE PROTEÍNAS (U.A.)	$r = 0,307^{**}$	-	-

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

En la siguiente Figura 25 se puede ver, de forma gráfica, la correlación inversa entre el ejercicio físico y los criterios de fragilidad en la cohorte completa con la ayuda de una línea de ajuste.

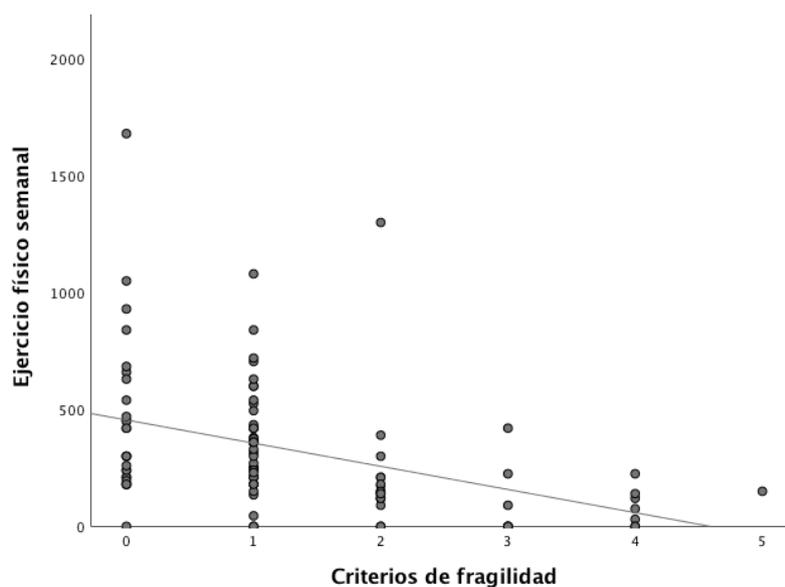


Figura 25. Gráfico de dispersión simple entre el ejercicio semanal y la fragilidad.

2.3 Correlaciones bivariadas con estrés oxidativo.

De igual forma que en el apartado anterior, también se ha realizado un análisis de correlaciones bivariadas entre los dos parámetros de estrés oxidativos y las variables cuantitativas con la finalidad de observar su variación conjunta. Las correlaciones se han realizado mediante el test no paramétrico Rho de Spearman.

La carbonilación de proteínas obtiene numerosas correlaciones significativas en la cohorte completa, tal y como se muestra en la Tabla 22, aunque todas ellas de magnitud débil: directa con la edad e inversa con la velocidad de la marcha, la actividad física y el estado nutricional. En las mujeres se mantiene únicamente la correlación de la carbonilación con la velocidad de la marcha, pero aparece una nueva con la circunferencia de la pantorrilla (de forma directa), ambas de magnitud débil. En el caso de los varones, las correlaciones significativas aparecen entre la carbonilación de proteínas y la edad (de forma directa), el ángulo de fase (de forma inversa), el ejercicio físico (de forma inversa) y la actividad física (de forma inversa), todas ellas débiles excepto en el caso de la actividad física, que se correlaciona con la carbonilación de proteínas con una magnitud moderada.

Tabla 29. Correlaciones bivariadas entre la carbonilación de proteínas y diferentes variables cuantitativas en la cohorte completa y por géneros.

	CARBONILACIÓN DE PROTEÍNAS		
	Total (n=95)	Mujeres (n=48)	Hombres (n=47)
EDAD (años)	r = 0,245*	-	r = 0,378**
CIRCUNFERENCIA PANTORRILLA (cm)	-	r = 0,339*	-
ÁNGULO DE FASE (°)	-	-	r = -0,346*
VELOCIDAD DE LA MARCHA (m/s)	r = -0,320**	r = -0,300*	-
EJERCICIO FÍSICO (min/semana)	-	-	r = -0,357*
ACTIVIDAD FÍSICA (METS/14 días)	r = -0,205*	-	r = -0,414**
CRIBADO NUTRICIONAL (puntos)	r = -0,202*	-	-

*p<0,05, **p<0,01

En el caso del MDA los resultados mostrados en la Tabla 23 obtenidos son muy diferentes. En el grupo completo solamente se obtiene una correlación significativa

directa de magnitud débil entre este parámetro y el FMI. En las mujeres el MDA se correlaciona de forma inversa con la fuerza muscular de forma débil, mientras que en los hombres no se obtiene ninguna correlación estadísticamente significativa.

Tabla 30. Correlaciones bivariadas entre el malondialdehído y diferentes variables cuantitativas en la cohorte completa y por géneros.

	MALONDIALDEHÍDO		
	Total (n=95)	Mujeres (n=48)	Hombres (n=47)
ÍNDICE DE MASA GRASA (kg/m ²)	r = 0,210*	-	-
FUERZA MUSCULAR (kg)	-	r = -0,312*	-

*p<0,05

2.4 Análisis de regresión lineal múltiple.

Utilizando el análisis de regresión lineal múltiple mediante el método “Intro” para evaluar la relación entre la fragilidad, utilizada como variable dependiente es su forma continua, con diferentes parámetros como el EO, la edad o la composición corporal se han obtenido los resultados mostrados en la Tabla 24.

El modelo estudiado, que incluye el malondialdehído, la carbonilación de proteínas, la edad, la hemoglobina glicosilada y el índice de masa grasa como variables explicativas de la fragilidad, es significativo. Además, se obtiene una relación estadísticamente significativa entre la fragilidad y la carbonilación de proteínas y el índice de masa grasa. Este modelo, según el valor de R cuadrado (0,268), se puede decir que explica el 26,8 % de la variabilidad de la fragilidad.

Tabla 31. Regresión lineal múltiple utilizando la fragilidad como variable dependiente.

Variable dependiente: FRAGILIDAD	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Significación
	B	DE	Beta	t	
Constante	-5,215	2,246	-	-2,322	0,023
Malondialdehído (µM)	-0,008	0,020	-0,038	-0,388	0,699
Carbonilación de proteínas (U.A.)	0,016	0,005	0,307	3,108	0,003
Edad (años)	0,046	0,030	0,144	1,526	0,131

Hemoglobina glicosilada (%)	0,151	0,105	0,135	1,445	0,151
Índice de masa grasa (kg/m ²)	0,092	0,030	0,300	3,124	0,002

Siguiendo el mismo método anterior se ha analizado la relación entre el parámetro de EO malondialdehído con, en primer lugar, parámetros diagnósticos de fragilidad llamado modelo 1 y, en segundo lugar, con parámetros de composición corporal llamado modelo 2. En ninguno de los casos ni el modelo ni las variables estudiadas han obtenido significación estadística tal y como se refleja en la Tabla 25.

Tabla 32. Regresión lineal múltiple utilizando el malondialdehído como variable dependiente.

Variable dependiente: MALONDIALDEHÍDO	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Significación
	B	DE	Beta	t	
Modelo 1					
Constante	6,510	4,276	-	1,552	0,131
Fuerza muscular (kg)	-0,049	0,067	-0,087	-0,722	0,472
Velocidad de la marcha (m/s)	0,557	3,486	0,019	0,160	0,873
Ejercicio físico (METS-min/14 días)	0,000	0,000	0,036	0,336	0,738
Modelo 2					
Constante	2,792	5,979	-	0,467	0,642
Índice de masa grasa (kg/m ²)	-0,143	0,345	-0,095	-0,415	0,679
Índice de masa libre de grasa (kg/m ²)	-0,188	0,975	-0,085	-0,192	0,848
Índice de masa muscular (kg/m ²)	-2,549	1,764	-0,814	-1,445	0,152
Índice de masa muscular apendicular (kg/m ²)	4,281	3,657	0,780	1,171	0,245

Por último, se ha realizado otra regresión lineal en este caso con el otro parámetro de estrés oxidativo, la carbonilación de proteínas, utilizando los mismos modelos anteriores. Tal y como puede observarse en la Tabla 26, en este caso tanto el modelo 1 como el modelo 2 presentan significación estadística. Además, la variable velocidad de la marcha también presenta una asociación significativa con la carbonilación de proteínas.

En este caso, el primer modelo explica el 9,8 % de la variabilidad en el estrés oxidativo medido con la carbonilación de proteínas mientras que el segundo modelo solamente explica un 5,4 % de la variabilidad.

Tabla 33. Regresión lineal múltiple utilizando la carbonilación como variable dependiente.

Variable dependiente: CARBONILACIÓN DE PROTEÍNAS	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Significación
	B	DE	Beta	t	
Modelo 1					
Constante	63,628	15,696	-	4,054	0,000
Fuerza muscular (kg)	0,007	0,248	0,003	0,027	0,978
Velocidad de la marcha (m/s)	29,247	12,866	0,257	2,273	0,025
Ejercicio físico (METS-min/14 días)	-0,002	0,001	-0,138	-1,370	0,174
Modelo 2					
Constante	47,733	22,666	-	2,106	0,038
Índice de masa grasa (kg/m ²)	0,866	1,311	0,152	0,661	0,511
Índice de masa libre de grasa (kg/m ²)	1,077	3,657	0,127	0,295	0,769
Índice de masa muscular (kg/m ²)	-1,875	6,681	-0,157	-0,281	0,780
Índice de masa muscular apendicular (kg/m ²)	2,926	13,750	0,139	0,213	0,832

2.5 Análisis de regresión logística.

Al realizar una regresión multinomial con respuesta ordinal utilizando como variable dependiente el diagnóstico de fragilidad y como covariables el índice de masa grasa y la carbonilación de proteínas, permanecen ambas variables en el modelo con una significación de la prueba ómnibus menor de 0,001.

En el modelo obtenido se observó cómo, en presencia del índice de masa grasa, la carbonilación de proteínas presenta una relación significativa con el nivel de fragilidad: a mayor carbonilación de proteínas, mayor probabilidad de tener fragilidad. De la misma forma actúa el índice de masa grasa en presencia de la carbonilación de proteínas.

Los resultados de las estimaciones de los parámetros mostrados en la Tabla 24 indican que por cada unidad arbitraria de carbonilación de proteínas, la probabilidad de estar en una categoría superior de fragilidad se va multiplica por 1,023 o lo que es lo mismo, la probabilidad aumenta un 2,3 %. En cuanto a la grasa corporal, por cada kg/m² de masa grasa, la probabilidad de estar en una categoría superior de fragilidad se multiplica por 1,240 o lo que es lo mismo, la probabilidad aumenta un 24 %.

Tabla 34. Regresión multinomial de respuesta ordinal teniendo en cuenta la fragilidad como variable dependiente y el índice de masa grasa y la carbonilación de proteínas como covariables.

	B	Sig.	Exp (B)
Carbonilación de proteínas (U.A.)	0,023	0,014	1,023
Índice de masa grasa (kg/m²)	0,215	0,000	1,240
Umbral en robustez	2,528	0,005	12,524
Umbral en prefragilidad	5,978	0,000	394,586

V. DISCUSIÓN.

1. Importancia del estudio

El envejecimiento progresivo de la población, especialmente en países desarrollados, ha conducido a un aumento de la prevalencia de enfermedades asociadas a la edad como la DM2, síndromes geriátricos como la fragilidad y cambios en la composición corporal como la sarcopenia.

Estas tres condiciones comparten en su fisiopatología cambios en la composición corporal, mecanismos inflamatorios y aumento del estrés oxidativo, por lo que profundizar en el conocimiento de estas alteraciones es necesario para conseguir el objetivo final, un envejecimiento saludable.

En primer lugar, es imprescindible conocer la prevalencia real de la sarcopenia y la fragilidad en personas mayores con DM2, puesto que actualmente la gran variedad de consensos y algoritmos diagnósticos dificultan el trabajo epidemiológico. Además, como es el caso del estudio de la fragilidad dentro de la población diabética, la bibliografía y los estudios de calidad sean muy escasos puesto que se está estudiando una condición dentro de una cohorte con otra patología de base. En segundo lugar, es importante la búsqueda de marcadores biológicos fiables que permitan el estudio de la fisiopatología de estas entidades y que se puedan plantear posibles dianas terapéuticas futuras.

Este trabajo de investigación ha abordado ambos puntos. Ha estudiado la prevalencia de fragilidad y sarcopenia en la población geriátrica con DM2 mediante los criterios más aceptados en nuestro país, los criterios de la Dra. Linda Fried y los criterios del EWGSOP respectivamente, esclareciendo una significativa baja prevalencia de sarcopenia en esta cohorte con un índice de masa corporal elevado y una fragilidad dentro de lo esperado, con importantes diferencias entre hombres y mujeres. Además, se visibiliza una importante pérdida de función muscular en la población estudiada mientras que la masa muscular se conserva, datos que podrían ayudar a cambiar el enfoque en el tratamiento de la fragilidad y la sarcopenia.

Por otro lado, también ha estudiado la relación entre dos de los más importantes parámetros de estrés oxidativo en sangre, el malondialdehído y la carbonilación de

proteínas, y la presencia de fragilidad en los pacientes diabéticos mayores, lo cual ha permitido observar diferencias entre géneros, así como correlacionarlos con variables de composición corporal.

Estos resultados ponen de manifiesto la gran importancia del diagnóstico de fragilidad en la población diabética mayor de forma rutinaria por su elevada prevalencia y por las repercusiones clínicas que tiene en estos pacientes, así como la importancia del estrés oxidativo como mecanismo fisiopatológico común entre ambas patologías.

2. Discusión de las principales aportaciones

En este segundo apartado se abordará la discusión de los principales resultados del estudio que corresponden con los dos objetivos planteados: prevalencia de fragilidad y sarcopenia y asociación entre los parámetros de estrés oxidativo en sangre estudiados y la presencia de fragilidad y sarcopenia en una población geriátrica con diabetes mellitus tipo 2.

2.1 Prevalencia de fragilidad.

El envejecimiento de la población es un desafío para los sistemas sanitarios (121). Los síndromes geriátricos son cada vez más prevalentes y pese a que en los últimos años la conciencia sobre el impacto que ejercen sobre la calidad de vida ha aumentado, todavía se necesitan cambios para la correcta atención de estos pacientes (39). La fragilidad y la sarcopenia comparten criterios diagnósticos, sin embargo, sus prevalencias pueden ser muy diferentes dentro de un mismo grupo poblacional.

Mientras que la sarcopenia se considera una patología de relativamente reciente conocimiento sobre la que todavía no se disponen de muchos estudios sobre su diagnóstico, prevalencia y tratamiento, la fragilidad lleva mucho más camino recorrido y es un síndrome ampliamente reconocido. Pese a ello, todavía no se ha establecido la mejor forma de diagnosticar fragilidad y aunque se considera como técnica *gold standard* para su detección el Fenotipo de Fried, existen numerosas definiciones y herramientas que hacen que su prevalencia en la bibliografía científica varíe considerablemente.

En una revisión sistemática realizada el año 2012 en la que se incluyeron 21 estudios diferentes se observó como la prevalencia de fragilidad en adultos mayores de 65 años en comunidad variaba entre el 4 y el 59,1 % (46). Debido a esta gran variabilidad, es interesante acotar la búsqueda bibliográfica a aquellos estudios que utilicen una técnica concreta de diagnóstico de fragilidad o un grupo de técnicas como son las definiciones físicas de fragilidad, entre las que se incluye la utilizada en nuestro estudio,

el fenotipo Fried. Aplicando este procedimiento, en la misma revisión sistemática citada, la prevalencia de fragilidad se acotó a un 9,9 % cuando se consideraron únicamente las definiciones físicas del síndrome (46).

El año 2019, Manfredi *et al.* en un estudio realizado en 18 países europeos obtuvieron una prevalencia del 6 % y del 41,7 % de fragilidad y prefragilidad respectivamente en una población de entre 65 y 74 años, mientras que para una población de entre 75 y 84 años ésta aumentó hasta un 16 % y un 50,5 % (47). Un estudio realizado en España, el estudio FRADEA, obtuvo para una población mayor de 70 años, con una edad media de 79, una prevalencia de fragilidad del 16,9 % y de prefragilidad del 48,5 % (48). En ambos estudios el diagnóstico de fragilidad se realizó mediante los criterios Fried.

La prevalencia obtenida en nuestro estudio, en una población mayor de 65 años con DM2, es del 15 % en el caso de la fragilidad y del 57 % en el caso de la prefragilidad, ambas diagnosticadas mediante el fenotipo Fried. Estas prevalencias son similares a las citadas anteriormente, aunque ligeramente mayores si se tiene en cuenta que la cohorte de este estudio es más joven con una edad media de 70,3 años y un rango de edades de 65 a 80 años. Este ligero incremento podría explicarse por el diagnóstico de DM2 que comparten todos los participantes, ya que se ha descrito en diferentes estudios clínicos como la inflamación crónica, el aumento del estrés oxidativo y la resistencia a la insulina presentes en la diabetes provocan una pérdida de masa y funcionalidad muscular que pueden provocar un aumento de la prevalencia de fragilidad (82,122).

En cohortes de adultos mayores diabéticos, pese a que la bibliografía es mucho más escasa, se han publicado resultados similares. Un metaanálisis reciente sitúa la prevalencia de fragilidad diagnosticada mediante el fenotipo Fried en pacientes con DM2 en un 13 % (83) y un estudio realizado en España la sitúa en un 14,6 % (123). Otros, como el realizado por Ottenbacher KJ *et al.* obtuvieron prevalencias ligeramente menores, del 8,8 % y del 52,8 % para la fragilidad y la prefragilidad respectivamente (124), aunque se han alcanzado prevalencias de fragilidad de hasta el 28,8 % en estudios que la valoran mediante otras herramientas diagnósticas (125).

Diferentes grupos de investigación han descrito que existe una relación directa entre la prevalencia de fragilidad y las mujeres, tanto en la población anciana general

(83) como en la población anciana con diabetes (123), datos que se han confirmado en este estudio.

Las principales diferencias entre géneros en la cohorte estudiada residen en la composición corporal. Los hombres presentan un menor compartimento graso, reflejado en el pliegue tricípital y en el índice de masa grasa, y un mayor compartimento magro, reflejado en la circunferencia de la pantorrilla, el índice de masa magra, el índice de masa muscular esquelética y el índice de masa muscular esquelética apendicular. Estas diferencias en cuanto a composición corporal entre géneros eran esperables (126), así como una menor fuerza muscular y un peor rendimiento físico en las mujeres (127). Todos estos resultados, junto al menor consumo proteico y una menor puntuación en el MNA® siguen una misma línea que conduce a una mayor prevalencia de fragilidad y prefragilidad en las mujeres. Además, el mayor tiempo de evolución de la DM2 que presentan las mujeres del estudio también podría contribuir a esta mayor presencia de fragilidad y prefragilidad entre el género femenino.

Por otro lado, la fragilidad ha sido relacionada en numerosos estudios con la obesidad, especialmente con la obesidad abdominal (128,129), datos que se han confirmado en la cohorte estudiada, obteniendo los pacientes frágiles y prefrágiles valores de IMC, circunferencia braquial, pliegue tricípital y índice de masa grasa más elevados que los pacientes robustos.

La pérdida de masa magra en los pacientes frágiles es menos evidente que el aumento de masa grasa y solamente se obtienen diferencias significativas en la disminución del índice de masa muscular esquelética, pese a que todos los parámetros representativos de masa magra (índice de masa libre de grasa, índice de masa muscular apendicular e índice de masa celular) reflejan la misma tendencia. La pérdida de masa muscular está estrechamente relacionada con el diagnóstico de fragilidad (130,131), sin embargo, también se ha descrito en diferentes estudios cómo la obesidad puede paliar esta pérdida de masa magra (132). Esto podría explicar la escasa presencia de baja masa muscular en la población estudiada, ya que la obesidad está muy presente en la cohorte: el 37 % y el 54 % de los pacientes presentan sobrepeso y obesidad respectivamente, lo cual resulta en un IMC medio de 30,8 kg/m², correspondiente con obesidad. Además,

como se ha comentado anteriormente, existen diferencias entre robustos y frágiles, siendo más elevado el IMC en el segundo grupo.

Por otro lado, los fármacos antidiabéticos también parecen jugar un importante papel en los cambios de composición corporal de los pacientes. Los más comúnmente utilizados como la insulina o la metformina lo hacen de forma positiva paliando la pérdida de masa magra anteriormente mencionada. Jan Won Son *et al.* observaron que una terapia insulínica intensiva aumentaba la masa magra a la vez que la masa grasa se mantenía estable (133), similar a lo que evidenciaron Juurinen *et al.*, un aumento del peso corporal total y de la masa magra sin cambios significativos en la masa grasa (134). Teniendo en cuenta que todos los pacientes estudiados son tratados con metformina, ésta también podría ser una explicación del porqué la masa muscular no se ve tan disminuida en la población estudiada como se esperaba.

La fuerza muscular y la velocidad de la marcha son dos de los criterios utilizados para el diagnóstico de fragilidad por lo que, tal y como se esperaba, los pacientes prefrágiles y frágiles presentan una velocidad de la marcha más lenta y una menor fuerza muscular que los robustos. Además, en la cohorte estudiada se han confirmado resultados ya descritos anteriormente por otros autores: la actividad física (6), la ingesta proteica (135) y el estado nutricional (136) están asociados a la presencia de fragilidad. Los pacientes robustos han obtenido una mayor puntuación en el MNA® (aunque ambos grupos obtuvieron puntuaciones que reflejan un estado nutricional normal), una mayor ingesta proteica de forma semanal y una actividad física valorada mediante METS-min/14días mayor en relación con los frágiles y prefrágiles.

Estos datos son clínicamente relevantes puesto que se ha visto que la fragilidad y la prefragilidad aumentan el riesgo eventos cardiovasculares, de hospitalización y de mortalidad en pacientes con DM2, conllevando en última instancia una mayor utilización de la asistencia sanitaria (82,137,138). Por ello, un diagnóstico precoz de la fragilidad en los adultos mayores con diabetes debería ser un proceso obligatorio (71), así como su tratamiento, que implica abordar la sarcopenia que padecen gran parte de estos pacientes. Recientemente el proyecto MID-FRAIL ha demostrado que el entrenamiento de resistencia combinado con un programa nutricional mejora la funcionalidad, la fuerza

muscular máxima y la potencia muscular en pacientes frágiles y prefrágiles con DM2 (139).

La importancia de la valoración de la coexistencia de estas dos condiciones ya se pone de manifiesto en guías internacionales sobre la DM en las que específicamente se proponen fines terapéuticos adaptados para aquellos pacientes diabéticos frágiles, como hemoglobinas glicosiladas (HbA1c) objetivo más relajadas por el riesgo aumentado de hipoglucemia y la menor esperanza de vida (82).

2.2 Prevalencia de sarcopenia.

La variabilidad en los criterios diagnósticos y los puntos de corte es más notable en la sarcopenia respecto a la fragilidad, lo cual complica el estudio de la prevalencia de esta patología. Como se ha comentado en apartados anteriores, en Europa los criterios diagnósticos de sarcopenia más aceptados son los propuestos por el EWGSOP. Este grupo de trabajo propuso un primer algoritmo diagnóstico en el año 2010 (EWGSOP1) que actualizó años más tarde (EWGSOP2) dando más importancia a la función muscular respecto a la masa muscular.

La prevalencia global de sarcopenia según una revisión sistemática y metaanálisis reciente se sitúa en torno a un 10 %, sin embargo, se incluyeron estudios con diferentes criterios diagnósticos de sarcopenia (30). En otra revisión sistemática, en la que la prevalencia de sarcopenia varió entre un 11 y un 51 % en varones y un 9-31 % en mujeres, además de utilizar diferentes criterios diagnósticos propuestos por diferentes grupos de trabajo, incluyó tanto ancianos en comunidad, ancianos hospitalizados como ancianos institucionalizados (31).

Por ello, al igual que ocurría con la fragilidad, es necesario acotar la búsqueda bibliográfica no solo a estudios que apliquen los mismos criterios diagnósticos que los utilizados en este estudio, sino que la población de estudio se encuentre en la misma situación clínica y social. Teniendo en cuenta, por lo tanto, estudios realizados en adultos mayores en comunidad que utilicen los criterios diagnósticos y algoritmo propuesto por el EWGSOP únicamente, la prevalencia de sarcopenia varía entre el 1 y el 29 % (32).

A toda esta variabilidad se le suma que, desde el año 2019 en el que se publicó la revisión del EWGSOP con un nuevo algoritmo y cambios en los puntos de corte, diferentes grupos de investigación han comparado ambas formas de diagnóstico obteniendo importantes diferencias en la prevalencia de sarcopenia. Las diferencias entre el algoritmo diagnóstico del primer y del segundo consenso del EWGSOP se muestran en la Figura 26.

PRIMER CONSENSO DEL EWGSOP	
DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA EN > 65 AÑOS	
PRESARCOPENIA	↓ Masa muscular
SARCOPENIA	↓ Masa muscular + ↓ Fuerza muscular o rendimiento físico
SARCOPENIA SEVERA	↓ Masa muscular + ↓ Fuerza muscular + ↓ Rendimiento físico
SEGUNDO CONSENSO DEL EWGSOP	
DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA EN > 65 AÑOS	
PROBABLE SARCOPENIA	↓ Fuerza muscular
SARCOPENIA	↓ Fuerza muscular + ↓ Masa muscular
SARCOPENIA SEVERA	↓ Fuerza muscular + ↓ Masa muscular + ↓ Rendimiento físico

Figura 26. Diferencias entre el algoritmo diagnóstico propuesto en el primer y el segundo consenso del EWGSOP.

En un estudio que incluyó 8 cohortes diferentes de adultos mayores tanto en comunidad, hospitalizados como institucionalizados, se observó como la prevalencia de sarcopenia obtenida aplicando el EWGSOP1 fue de 31,9 % en el caso de los varones y de 4,9 % en el caso de las mujeres mientras que según el EWGSOP2 está disminuyó hasta un 12,0 % en el caso de los hombres y aumentó a un 6,1 % en el caso de las mujeres (140). Una revisión sistemática muy reciente tras obtener prevalencias de sarcopenia mayores en el EWGSOP1 respecto al EWGSOP2, concluye basándose en evidencia limitada, que el EWGSOP2 parece ser peor para predecir resultados desfavorables en comparación con el EWGSOP1 (141). Sin embargo, existen resultados contradictorios ya que en un estudio español no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos algoritmos (142).

En nuestro estudio, la prevalencia de sarcopenia diagnosticada tanto mediante el EWGSOP1 como el EWGSOP2, ha sido extremadamente baja respecto a la obtenida por otros grupos de trabajo. Aplicando el primer algoritmo, se ha obtenido una

prevalencia de sarcopenia del 3 %, dentro de la cual un 1 % se ha considerado grave (siendo el 100 % de los casos mujeres) y ningún paciente ha obtenido el diagnóstico de presarcopenia. En el caso del segundo algoritmo, ninguno de los pacientes estudiados ha presentado sarcopenia mientras que un 10,1 % se han diagnosticado como probable sarcopénicos (de forma más frecuente en el caso de las mujeres).

De Freitas *et al.*, en un estudio realizado el año 2020 en una población ambulatoria de adultos mayores de 60 años con DM2, obtuvieron una prevalencia de sarcopenia de 16,9 % según el EWGSOP1, más del doble de la obtenida mediante el EWGSOP2, un 7 %. La población diabética estudiada, de 68,3 años de edad media, presentó un IMC medio de 29,5 kg/m², una HbA1c media de 7,8 % y la evolución media de la diabetes fue de 14 años (143), características clínicas similares a las de la cohorte de este estudio: 70,3 años de edad media, IMC medio de 30,8 kg/m², HbA1c media de 7,4 % y una evolución media de la DM2 de 17,8 años.

Los puntos de corte utilizados entre este estudio y nuestro estudio para la valoración de la fuerza muscular son los mismos tanto en el EWGSOP1 como en el EWGSOP2 ya que se han utilizado los propuestos por el *European Working Group on Sarcopenia in Older People*. Sin embargo, se han utilizado puntos de corte diferentes para la masa muscular. En nuestro estudio se han utilizado para valorar el SMI, el parámetro de masa muscular que se recomienda estimar en el EWGSOP1, los puntos de corte propuestos por Masanes (116) para población española (8,31 kg/m² y 6,68 kg/m² en hombres y mujeres respectivamente), mientras que de Freitas *et al.* utilizan otros basados en el análisis estadístico de los datos de la NHNES (National Health and Nutrition Examination Survey) III sobre adultos mayores de 60 años (8,5 kg/m² y 5,75 kg/m² en hombres y mujeres respectivamente) (144,145) Para valorar el ASMI, el parámetro de masa muscular que se recomienda estimar en el EWGSOP2, en ambos estudios se han utilizado los puntos de corte propuestos por el EWGSOP (25), sin embargo, de Freitas *et al.* utilizan los mostrados en la primera versión del artículo que se publicaron con un error en el valor de las mujeres y que posteriormente se actualizaron reduciendo el punto de corte de 6,0 kg/m² a 5,5kg/m² (146).

Esta diferencia de puntos de corte podría influir en las diferencias de prevalencia de sarcopenia entre los estudios. En el caso del diagnóstico mediante el EWGSOP1,

nuestro estudio utiliza un punto de corte en los varones menor que podría provocar un infradiagnóstico respecto al estudio de Freitas *et al.*, sin embargo, en el caso de las mujeres el punto de corte es mayor y, por lo tanto, se debería ver con mayor facilidad alterado. Esto no explicaría, por lo tanto, la baja prevalencia de sarcopenia según el primer algoritmo propuesto por el EWGSOP (3 % vs 16,9 %).

Por otro lado, en el caso del EWGSOP2, el punto de corte utilizado en los varones es el mismo en ambos estudios mientras que en el caso de las mujeres el punto de corte utilizado en este estudio es menor, de 5,5 kg/m², respecto al utilizado por de Freitas *et al.*, de 6 kg/m². Esto podría haber influido en el bajo porcentaje de pacientes sarcopénicos según el segundo algoritmo del EWGSOP. Sin embargo, el hecho de haber utilizado diferentes puntos de corte no parece explicar completamente la baja prevalencia de sarcopenia obtenida.

Otra de las importantes diferencias entre los estudios es el tipo de impedancia bioeléctrica utilizada. La BIA monofrecuencia, el tipo de bioimpedancia utilizada en el presente estudio, utiliza una única frecuencia de onda para la determinación de los parámetros eléctricos crudos resistencia, reactancia y ángulo de fase. La frecuencia de onda utilizada es de 50 kHz, una frecuencia incapaz de penetrar en las células y por lo tanto incapaz de determinar el agua intracelular del paciente. Por lo tanto, partir de una BIA monofrecuencia, únicamente se obtiene de forma precisa el valor de agua extracelular. Por el contrario, las BIA multifrecuencia, como la utilizada en el estudio publicado por de Freitas *et al.* (143), utilizan un abanico más amplio de frecuencias, que puede variar entre 5 y 500 kHz. Dentro de esta variedad de frecuencias algunas de ellas son capaces de penetrar en las células humanas y, por lo tanto, mediante estos equipos es posible determinar de forma precisa tanto el agua intra como extracelular del paciente (147,148).

Pese a que las personas con obesidad presentan estados de hidratación menores por el exceso de tejido adiposo en comparación con personas con normopeso, si se mide únicamente el agua extracelular, las personas con obesidad presentan una mayor cantidad de agua intersticial por la mayor cantidad de células corporales. Esto podría sobreestimar la masa muscular en los pacientes con obesidad al utilizar BIA

monofrecuencias, ya que tanto el SMI como el ASMI se estiman mediante ecuaciones predictivas influidas por la hidratación.

Por otra parte, diferentes autores han descrito un aumento de la relación agua extracelular/agua corporal total durante el envejecimiento que sugieren que esta expansión del agua extracelular en relación con el agua intracelular y la masa magra enmascara la pérdida de masa muscular si se determina con impedancias bioeléctricas monofrecuencias (149,150). Esto ha conducido a que recientemente se haya recomendado la BIA multifrecuencia para evaluar con precisión el músculo esquelético en adultos mayores ya que eliminan la influencia del agua extracelular que existe en las BIA monofrecuencia (151).

Estudios posteriores a la realización de esta tesis, todavía no publicados, en los que se han comparado los valores de SMI y ASMI obtenidos a partir de una BIA monofrecuencia y una BIA multifrecuencia en los mismos pacientes han revelado como ambos índices se encuentran disminuidos de forma estadísticamente significativa en los análisis realizados en impedancias bioeléctricas monofrecuencia respecto a aquellas que utilizan diferentes frecuencias de onda.

El impacto del género sobre la prevalencia de sarcopenia difiere entre estudios y los datos no son concluyentes. Algunos estudios apuntan a una mayor prevalencia en el género masculino (143,152,153) y otros lo hacen hacia el género femenino (154,155), sin embargo, existen más estudios científicos en los que las diferencias entre hombres y mujeres no son significativas (156,157,158,159,160). En este estudio, pese a que todo el peso de la sarcopenia en el EWGSOP1 recae sobre las mujeres, las diferencias no son estadísticamente significativas tal y como se refleja en la gran parte de la bibliografía científica.

Por último, tal y como se ha descrito anteriormente, parece que el EWGSOP2 infraestima el diagnóstico de sarcopenia respecto al EWGSOP1, datos que se confirman en nuestro estudio obteniendo en el primer caso una prevalencia del 3 % mientras que en el segundo caso ninguno de los pacientes obtiene el diagnóstico de sarcopenia.

De igual manera que ocurre con la fragilidad, la incrementada prevalencia de sarcopenia en la población diabética y el fuerte impacto que esta supone en su calidad

de vida, afectando a la salud tanto física como psicosocial, la convierten en un importante problema de salud pública. Actualmente existe falta de información bibliográfica en cuanto a la relación entre la sarcopenia y determinadas características de la DM2 así como su prevención y tratamiento (81).

2.3 Asociación entre parámetros de estrés oxidativo en sangre y fragilidad.

La fragilidad y la diabetes comparten como mecanismo fisiopatológico el estrés oxidativo y, pese a que estas relaciones son bidireccionales, tal y como muestra la Figura 8, con el EO se abre una posible diana terapéutica en la fragilidad y la DM2.

En la cohorte estudiada en nuestro estudio, los diabéticos robustos presentan un menor EO tanto lipídico como proteico reflejado en el malondialdehído y la carbonilación de proteínas, hecho que se mantiene al estudiar a los varones y a las mujeres por separado. Esta relación entre la fragilidad y el EO ya había sido descrita por otros autores, que defienden que no es la edad cronológica la responsable del aumento de EO en los adultos mayores, sino la edad biológica o el envejecimiento sin éxito, dicho de otro modo, la fragilidad (38).

El malondialdehído, a diferencia de lo que ocurre con la carbonilación de proteínas que aumenta de forma gradual entre las tres categorías de fragilidad, sufre un pico en los pacientes prefrágiles por encima de los pacientes frágiles. Esta diferencia, que no presenta significación estadística, podría deberse a la descompensación entre grupos por la relativamente baja n del estudio: más de la mitad de los participantes son prefrágiles mientras que los frágiles son solamente un 15 %.

La relación entre el EO en forma de carbonilos de proteínas y la fragilidad se sabe que es independiente gracias al análisis multivariante. Además, también se refleja al correlacionar el valor de carbonilos de proteínas con el número de criterios de fragilidad alterados. Esta relación se pierde al estudiar el marcador MDA.

Nuestros valores de EO se encuentran incrementados respecto a los resultados de otros autores en población geriátrica. Inglés *et al.* obtuvieron valores de MDA de 2,11

$\pm 1,8 \mu\text{M}$ para los pacientes robustos y $3,28 \pm 2,45 \mu\text{M}$ para los pacientes frágiles y de carboxilación de proteínas de $64,36 \pm 14,29 \text{ U.A.}$ y $77,60 \pm 15,60 \text{ U.A.}$ para los pacientes robustos y frágiles respectivamente (59,61). Sin embargo, nuestra cohorte completa presenta un IMC correspondiente a obesidad tipo I y DM2 como enfermedad de base. Tanto la obesidad, como se ha comentado anteriormente, como la diabetes se asocian a un mayor EO y podrían explicar este incremento en los valores de malondialdehído y carbonilos de proteínas que presentan los sujetos de nuestro estudio (87).

La relación entre la DM2 y el estrés oxidativo, debida especialmente a la hiperglucemia mantenida que presentan los pacientes diabéticos, se refleja en unos valores de MDA y carbonilación de proteínas mayores en la población del estudio respecto a los valores obtenidos en la población geriátrica general, sin embargo, no se refleja al correlacionar el tiempo de la evolución de la diabetes con los marcadores de EO. La tendencia en los pacientes prefrágiles estudiados, especialmente los hombres, pese a ser más jóvenes que los frágiles, es que tienen un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, lo cual podría explicar esta falta de correlación.

Por otro lado, recientemente se ha demostrado que en los adultos mayores de entre 65 y 100 años los marcadores de EO malondialdehído y carbonilos de proteínas, los determinados en nuestro estudio, están relacionados con la fragilidad pero no con la edad ni con el género (59). Esta inexistente relación entre el EO y el género se ha confirmado en la cohorte estudiada, sin embargo, si que se ha obtenido una correlación directa entre la carbonilación de proteínas y la edad, tanto en la cohorte completa como en los varones, aunque ambas de magnitud débil. Esto podría ser explicado por la relación significativa entre la edad y la fragilidad obtenida, siendo los adultos mayores frágiles más mayores que los frágiles.

Estos resultados, como ya han adelantado otros investigadores, tienen implicaciones importantes puesto que uno de los retos del sistema sanitario actual es tratar o retrasar la aparición de fragilidad en los adultos mayores y diseñar tratamientos que puedan prevenir o revertir el daño oxidativo podrían ser una solución útil, ya que ambas condiciones han demostrado que provocan una mayor morbimortalidad en estos pacientes por diferentes causas (38). Especial atención merecen los adultos mayores diabéticos ya que este aumento en el EO ha demostrado tener un importante rol en el

desarrollo de complicaciones vasculares (161). Algunos estudios incluso han propuesto la cuantificación directa de la fragilidad mediante biomarcadores de estrés oxidativo que miden las reservas antioxidantes (162).

Entre las estrategias más efectivas para reducir el daño oxidativo relacionado con la edad y la inflamación crónica en los adultos mayores se encuentra el ejercicio físico que, además, ayuda a preservar o mejorar su capacidad funcional. El ejercicio físico actúa aumentando la autofagia, mejorando la función mitocondrial, el perfil de miocinas y la vía de señalización del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1) así como incrementando la sensibilidad a la insulina (163). Aunque no todos los estudios anteriores han conseguido demostrar una reducción del EO con el ejercicio físico en ancianos pese a la evidente mejoría en su estado de salud, sus beneficios son ampliamente aceptados.

Sin embargo, es importante conocer que no todos los tipos de ejercicio producen los mismos efectos: tanto la inactividad como el ejercicio físico de alta intensidad se relacionan con un aumento del estrés oxidativo, mientras que el ejercicio de intensidad moderada se relaciona con una reducción de estos niveles de estrés oxidativo (66). Las intervenciones de ejercicio físico deberían tener como objetivo el trabajo de resistencia, de equilibrio, de flexibilidad y aeróbico, ya que cada uno de ellos mejora diferentes aspectos de la funcionalidad del paciente. Por lo tanto, los programas enfocados a mejorar tanto la fragilidad de los adultos mayores como su estrés oxidativo deberían considerarse una intervención multicomponente y por supuesto, deberían adaptarse a la capacidad funcional del individuo y a la respuesta observada (163).

3. Discusión de otros resultados concretos relevantes

A parte de los resultados obtenidos a partir del estudio de los dos objetivos planteados, se han obtenido otros resultados que se han considerado relevantes y que se discuten a continuación.

3.1 Índice de masa grasa y fragilidad.

La bioimpedancia es una técnica de composición corporal que ha cobrado mucha importancia las últimas décadas por el creciente interés en diferentes ámbitos clínicos por cuantificar la masa muscular, un compartimento corporal muy relacionado con la calidad de vida y el pronóstico clínico. Sin embargo, esta técnica a parte de permitir valorar el músculo, también ofrece una cuantificación del otro gran compartimento corporal: la masa grasa.

La masa grasa siempre se ha relacionado con diferentes enfermedades metabólicas como la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial o la dislipemia, por su gran implicación tanto en la aparición como en el desarrollo de ellas. Sin embargo, su importancia va más allá, tal y como muestran los resultados de este estudio.

La masa grasa en forma de índice se ha relacionado en diferentes análisis estadísticos con el diagnóstico de fragilidad: se observa cómo los pacientes frágiles y los pacientes prefrágiles presentan índices de masa grasa mayores a los robustos, relación que se confirma al correlacionar el FMI con el número de criterios de fragilidad alterados y que demuestra ser una relación independiente según la regresión lineal múltiple realizada.

Aunque la gran parte de los estudios sobre composición corporal en fragilidad la relacionan con la masa muscular, algunos autores también han descrito esta asociación entre la masa grasa y la fragilidad. Xu *et al.* demostraron en una población geriátrica que los pacientes frágiles presentaban una baja masa muscular y una elevada masa grasa, lo cual relacionaron con el concepto de obesidad sarcopénica, una entidad clínica que

combina la obesidad con la sarcopenia y que se asocia de forma más fuerte con efectos adversos y discapacidad que ambas condiciones por separado (164).

La masa magra y la masa grasa se interrelacionan por diferentes vías. La pérdida de masa magra que se inicia después de la década de los 20 años y que se acentúa con el paso de los años induce a una disminución de la tasa metabólica basal progresiva que llega hasta el 4 % pasados los 50 años. Esto conduce en muchas ocasiones a un aumento de peso que a su vez puede inducir inflamación subclínica, que contribuye a la pérdida de masa magra (165). Además, existe una clara evidencia de que el tejido adiposo intramuscular no solamente actúa como “relleno” en aquellos espacios que deja la pérdida de masa muscular, sino que presenta una regulación independiente y afecta a la calidad del tejido muscular (166). Diferentes estudios de investigación han demostrado que niveles elevados de grasa intramuscular se asocian con una menor fuerza muscular en adultos mayores con DM2 (167).

Pese a que en nuestro estudio la técnica utilizada para valorar la composición corporal, la impedancia bioeléctrica, no permite determinar la cantidad de masa grasa intramuscular y no se sabe si en la cohorte estudiada esta está aumentada en los pacientes con mayor FMI, esta parece una explicación a la relación obtenida entre el índice de masa grasa y la fragilidad: la mayor presencia de grasa intramuscular que interfiere en la funcionalidad muscular.

3.2 Ángulo de fase y fragilidad.

Los parámetros convencionales de composición corporal ofrecidos por la bioimpedancia, como el índice de masa muscular o el índice de masa grasa, tal y como se ha explicado anteriormente, se estiman a partir de ecuaciones de regresión y deben de interpretarse con precaución ya que en determinadas situaciones clínicas como estados de hidratación alterados pueden dar lugar a valores inexactos. De ahí nace el creciente interés durante las últimas décadas por los valores eléctricos puros de los tejidos ofrecidos por la BIA, puesto que estos valores no requieren de ecuaciones para su determinación que presuponen una hidratación tisular constante, lo cual pocas veces se cumple en el ámbito clínico, y sus resultados tampoco están sesgados por la elección

de la ecuación de regresión, la precisión del método de criterio o los criterios de selección de la población de referencia (168).

El ángulo de fase, el valor del arco tangente de la relación directa entre la reactancia y la resistencia, es uno de estos valores eléctricos crudos y representa la diferencia de fase entre el voltaje y la corriente, causada por la pérdida de corriente al penetrar en las membranas celulares y las interfaces tisulares, determinado siempre en la frecuencia de 50 kHz, tanto en las BIA monofrecuencia como en las BIA multifrecuencia (151).

Este parámetro se utiliza como un indicador de salud celular que refleja la integridad de la membrana celular y la vitalidad del tejido del individuo y aunque parte de la variabilidad de sus valores se puede atribuir a factores como la edad, el género, la raza, la composición corporal, el nivel de actividad física y la adiposidad su uso cobra cada vez más importancia en el ámbito clínico de la nutrición (169).

Se han realizado muchos esfuerzos por determinar los valores de referencia de este parámetro en la población geriátrica que faciliten su interpretación, sin embargo, este grupo poblacional presenta muchas comorbilidades y situaciones clínicas que afectan al AP y que dificultan el trabajo. El estudio más grande realizado con este fin fue llevado a cabo en Alemania el año 2006, con una cohorte de 214.732 adultos caucásicos sanos de entre 18 y 102 años en el que se determinaron los valores de referencia por género, por rangos de edad y rangos de IMC (168). Sagarat *et al.* algunos años más tarde publicaron valores de referencia para población geriátrica a partir de una cohorte de 560 adultos mayores sanos italianos (170).

En nuestro estudio las mujeres han obtenido un valor medio de PA de $5,2 \pm 0,7^\circ$ siendo una población con una edad media de $70,6 \pm 3,6$ años y un IMC medio de $31,0 \pm 4,4$ kg/m², valor ligeramente menor al $5,3 \pm 0,8^\circ$ obtenido por Bosy-Westphal *et al.* y considerablemente menor al $6,0 \pm 0,8^\circ$ obtenido por Sagarat *et al.* Por otro lado, en el caso de los varones, el valor medio del PA obtenido ha sido de $5,8 \pm 0,7^\circ$ siendo una población con una edad media de $70,0 \pm 4,0$ años y un IMC medio de $30,5 \pm 4,2$ kg/m², valor ligeramente mayor al $5,5 \pm 0,8^\circ$ obtenido por Bosy-Westphal *et al.* y considerablemente menor al $6,7 \pm 1,2^\circ$ obtenido por Sagarat *et al.* (168,170).

Se han descrito diferentes situaciones clínicas que reducen el valor del ángulo de fase como el diagnóstico de enfermedades, tanto crónicas como agudas, o la inflamación subclínica, situaciones presentes en la cohorte estudiada por su diagnóstico DM2 y que podrían explicar las diferencias obtenidas en las mujeres de la población estudiada respecto a los valores de referencia, ya que las mujeres presentan una enfermedad de más larga evolución que los hombres (169). Otra situación clínica presente en la cohorte estudiada y que afecta al PA, en este caso aumentándolo de forma progresiva hasta valores extremos en los que la relación se vuelve inversa es la obesidad (171). La gran presencia de obesidad podría ayudar a explicar el ligero aumento en el valor del PA de los varones respecto a la población de referencia alemana (168). En cuanto a los valores publicados por el grupo de investigación italiano Segarat *et al.*, no se estratificaron por IMC, lo cual podría explicar la diferencia tanto respecto a los valores de la población alemana como a los valores de la población estudiada (170).

Estos valores de PA bajos son de gran relevancia, ya que el PA se ha asociado con un mayor estrés oxidativo (172), peor estado funcional (173), una menor fuerza muscular (174), un mayor riesgo de caídas (151), una calidad de vida deteriorada (175) y un peor pronóstico en varias enfermedades crónicas (169). Además, es un importante predictor de efectos adversos como fragilidad (176), discapacidad (177) y mortalidad en los adultos mayores (178). El EWGSOP en su último consenso sugirió que el PA podría utilizarse como parámetro de calidad muscular (25).

Esta relación con la fragilidad también se ha reflejado en este estudio obteniendo los pacientes frágiles valores menores de forma estadísticamente significativa respecto a los pacientes robustos y obteniendo una correlación significativa inversa con el número de parámetros de fragilidad alterados.

Aunque la utilización del ángulo de fase como parámetro para el diagnóstico de fragilidad no es suficiente y se necesitan más estudios que ofrezcan valores de referencia en esta población, su determinación sí que es interesante para valorar la evolución de estos pacientes e incluso su pronóstico clínico.

4. Limitaciones del estudio

El estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, pese a que se ha superado el tamaño muestral calculado de 72 pacientes, la baja *n* ha impedido estudiar con mayor precisión la prevalencia de fragilidad y sarcopenia. En el caso de esta segunda patología, el hecho de haber utilizado una impedancia bioeléctrica monofrecuencia, con mayores limitaciones en la determinación de la masa muscular en pacientes adultos mayores y en pacientes con obesidad ha dificultado en gran medida el diagnóstico, haciendo que la presencia de la sarcopenia en la cohorte sea muy baja.

Por otro lado, la población estudiada presenta un control glucémico relativamente bueno con un buen estado nutricional que se refleja en parámetros bioquímicos y el cribado nutricional y que hace que la cohorte probablemente no sea representativa de la población con DM2. La inclusión en el estudio supuso una visita extra al Hospital Clínico de Valencia para la extracción sanguínea y la realización de las pruebas funcionales, lo cual podría haber limitado a aquellas personas con peor estado de salud y/o estado funcional a participar en él.

Y en tercer lugar, la falta de un grupo control. La falta de un grupo de adultos mayores sin diagnóstico de DM2 impide comparar los resultados obtenidos y conocer con seguridad cuales de los resultados, tanto de prevalencia de fragilidad, de estrés oxidativo o de composición corporal, se encuentran alterados en la cohorte a consecuencia de la enfermedad de base que padecen, la DM2.

Los resultados obtenidos, a pesar de las limitaciones señaladas, pueden abrir nuevas posibilidades terapéuticas. Aunque no se ha podido establecer una relación de causalidad entre el EO y la fragilidad, nuestro estudio muestra de forma transversal que el EO está elevado en los pacientes con diagnóstico de fragilidad, pudiendo ser uno de los mecanismos implicados en su aparición.

Por todo ello, este estudio puede contribuir a uno de los principales retos del Sistema Nacional de Salud que es prevenir, diagnosticar y tratar la fragilidad en los adultos mayores con DM2 y lograr así un envejecimiento saludable.

5. Perspectivas de futuro

Las principales líneas de investigación en este tema deberían ir enfocadas a esclarecer, aún más, la relación entre la sarcopenia y la fragilidad con la DM2 y su tratamiento, así como a estudiar las modificaciones en el estilo de vida que puedan ayudar a prevenirlas y/o tratarlas. Además, el diseño de tratamientos que prevengan o reviertan el daño oxidativo podría ser útil para este propósito (38), especialmente en los adultos mayores con DM2, ya que se ha demostrado que este aumento en el EO desempeña un papel importante en el desarrollo de complicaciones vasculares, implicadas a su vez en la aparición de fragilidad y sarcopenia (161).

Además de lograr estos objetivos a través de la investigación, a nivel clínico considero que es importante aumentar la capacidad de los médicos y nutricionistas, para prevenir y diagnosticar de forma precoz la sarcopenia y la fragilidad en los adultos mayores con DM2 por sus importantes implicaciones clínicas y lograr así mejorar la calidad de vida de los adultos mayores.

6. Trabajo de investigación relacionado con la tesis doctoral

A partir de la realización de la tesis doctoral se ha publicado el siguiente artículo de investigación que también se muestra en el Anexo 7:

- Alabadi B, Civera M, De la Rosa A, Martinez-Hervas S, Gomez-Cabrera MC, Real JT. Frailty Is Associated with Oxidative Stress in Older Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. noviembre de 2021;13(11):3983.

VI. CONCLUSIONES / *CONCLUSIONS.*

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio establecemos las siguientes conclusiones:

1. La presencia de diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores se asocia a una mayor prevalencia de fragilidad y prefragilidad respecto a la población geriátrica general.
2. El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en los adultos mayores se asocia a un mayor estrés oxidativo respecto a la población geriátrica general.
3. En adultos mayores con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 existe una asociación entre la presencia de fragilidad y un mayor estrés oxidativo.
4. Existe una asociación entre el diagnóstico de fragilidad y un mayor índice de masa grasa en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2.
5. Los adultos mayores con diabetes con diagnóstico de fragilidad presentan un menor ángulo de fase que los robustos.

CONCLUSIONS

From the results obtained in our study we establish the following conclusions:

1. The presence of type 2 diabetes mellitus in older adults is associated with a higher prevalence of frailty and pre-frailty compared to the general geriatric population.
2. The diagnosis of type 2 diabetes mellitus in older adults is associated with greater oxidative stress compared to the general geriatric population.
3. In older adults diagnosed with type 2 diabetes mellitus, there is an association between the presence of frailty and greater oxidative stress.
4. There is an association between the diagnosis of frailty and a higher fat mass index in older adults with type 2 diabetes mellitus.
5. Older adults with diabetes diagnosed as frail have a lower phase angle than robust ones.

VII. BIBLIOGRAFÍA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Indicadores de Estructura de la Población [Internet]. [citado 31 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es>
2. Angulo J, El Assar M, Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol Aspects Med.* 2016;50:1-32.
3. Rodríguez-Mañas L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. *The Lancet.* 2015;385(9968):e7-9.
4. National Library of Medicine [Internet]. Base de datos. [citado 31 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
5. Viña J. The free radical theory of frailty: Mechanisms and opportunities for interventions to promote successful aging. *Free Radic Biol Med.* 2019;134:690-4.
6. Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, Cominetti MR, Gomez-Cabrera MC, Viña J. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radic Biol Med.* 2019;132:42-9.
7. Jungert A, Eichner G, Neuhäuser-Berthold M. Trajectories of Body Composition during Advanced Aging in Consideration of Diet and Physical Activity: A 20-Year Longitudinal Study. *Nutrients.* 2020;12(12):E3626.
8. Gómez-Cabello A, Vicente Rodríguez G, Vila-Maldonado S, Casajús JA, Ara I. [Aging and body composition: the sarcopenic obesity in Spain]. *Nutr Hosp.* 2012;27(1):22-30.
9. Mastaglia S, Mautalen C. SARCOPENIA: ENFOQUE CLÍNICO. 2014;10:16.
10. Al-Sofiani ME, Ganji SS, Kalyani RR. Body composition changes in diabetes and aging. *J Diabetes Complications.* 2019;33(6):451-9.
11. Tyrovolas S, Haro J-M, Mariolis A, Piscopo S, Valacchi G, Bountziouka V, et al. Skeletal muscle mass and body fat in relation to successful ageing of older adults: The multi-national MEDIS study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;66:95-101.
12. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):513-37.
13. Martins PC, de Lima LRA, Berria J, Petroski EL, da Silva AM, Silva DAS. Association between phase angle and isolated and grouped physical fitness indicators in adolescents. *Physiol Behav.* 2020;217:112825.
14. Allen TH, Anderson EC, Langham WH. Total body potassium and gross body

- composition in relation to age. *J Gerontol.* 1960;15:348-57.
15. Tzankoff SP, Norris AH. Effect of muscle mass decrease on age-related BMR changes. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977;43(6):1001-6.
 16. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50 Spec No:11-6.
 17. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine.* 2019;86(3):309-14.
 18. Rosenberg I. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque, New Mexico, October 19-21, 1988. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(5 Suppl):1121-235.
 19. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
 20. Chen L-K, Liu L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(2):95-101.
 21. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249-56.
 22. McLean RR, Kiel DP. Developing consensus criteria for sarcopenia: an update. *J Bone Miner Res.* 2015;30(4):588-92.
 23. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». *Clin Nutr.* 2010;29(2):154-9.
 24. Zanker J, Scott D, Reijnierse EM, Brennan-Olsen SL, Daly RM, Girgis CM, et al. Establishing an Operational Definition of Sarcopenia in Australia and New Zealand: Delphi Method Based Consensus Statement. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(1):105-10.
 25. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.
 26. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393(10191):2636-46.
 27. Lengelé L, Moehlinger P, Bruyère O, Locquet M, Reginster J-Y, Beaudart C. Association between Changes in Nutrient Intake and Changes in Muscle Strength and

- Physical Performance in the SarcoPhAge Cohort. *Nutrients*. 2020;12(11):3485.
28. Mehmet H, Yang AWH, Robinson SR. Measurement of hand grip strength in the elderly: A scoping review with recommendations. *J Bodyw Mov Ther*. 2020;24(1):235-43.
29. Bohannon RW. Grip Strength: An Indispensable Biomarker For Older Adults. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1681-91.
30. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16:21.
31. Papadopoulou SK, Tsintavis P, Potsaki P, Papandreou D. Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(1):83-90.
32. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748-59.
33. Guillamón-Escudero C, Diago-Galmés A, Tenías-Burillo JM, Soriano JM, Fernández-Garrido JJ. Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults in Valencia, Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):E9130.
34. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):531-2.
35. 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;10(5):956-61.
36. Morley JE. Frailty and sarcopenia in elderly. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(Suppl 7):439-45.
37. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-7.
38. Viña J, Borras C, Gomez-Cabrera MC. A free radical theory of frailty. *Free Radic Biol Med*. 2018;124:358-63.
39. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-156.
40. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical

phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1478-86.

41. Chang Y-W, Chen W-L, Lin F-G, Fang W-H, Yen M-Y, Hsieh C-C, et al. Frailty and Its Impact on Health-Related Quality of Life: A Cross-Sectional Study on Elder Community-Dwelling Preventive Health Service Users. *PLoS One.* 2012;7(5):e38079.
42. Gilmour H, Ramage-Morin PL. Association of frailty and pre-frailty with increased risk of mortality among older Canadians. *Health Rep.* 2021;32(4):15-26.
43. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173(5):489-95.
44. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62.
45. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018;47(2):193-200.
46. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-92.
47. Manfredi G, Midão L, Paúl C, Cena C, Duarte M, Costa E. Prevalence of frailty status among the European elderly population: Findings from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(8):723-9.
48. Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Gómez-Arnedo L, Alfonso SA. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: the FRADEA study. *Maturitas.* 2013;74(1):54-60.
49. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Transitions between frailty states among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2019;50:81-8.
50. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):418-23.
51. El Assar M, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Frailty as a phenotypic manifestation of underlying oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2020;149:72-7.
52. Howard C, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol (1985).* 2007;103(1):17-20.
53. Boittin F-X, Petermann O, Hirn C, Mittaud P, Dorchies OM, Roulet E, et al. Ca²⁺-independent phospholipase A2 enhances store-operated Ca²⁺ entry in dystrophic

- skeletal muscle fibers. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 18):3733-42.
54. Derbré F, Gratas-Delamarche A, Gómez-Cabrera MC, Viña J. Inactivity-induced oxidative stress: a central role in age-related sarcopenia? *Eur J Sport Sci.* 2014;14 Suppl 1:S98-108.
55. Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M158-166.
56. Lang P-O, Michel J-P, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology.* 2009;55(5):539-49.
57. Reinisalo M, Kårlund A, Koskela A, Kaarniranta K, Karjalainen RO. Polyphenol Stilbenes: Molecular Mechanisms of Defence against Oxidative Stress and Aging-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:340520.
58. Keaney JF, Larson MG, Vasani RS, Wilson PWF, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(3):434-9.
59. Inglés M, Gambini J, Carnicero JA, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L, Olaso-González G, et al. Oxidative Stress Is Related to Frailty, Not to Age or Sex, in a Geriatric Population: Lipid and Protein Oxidation as Biomarkers of Frailty. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2014;62(7):1324-8.
60. World Health Organization, Safety IP on C. Biomarkers in risk assessment : validity and validation [Internet]. World Health Organization; 2001 [citado 17 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42363>
61. Soysal P, Isik AT, Carvalho AF, Fernandes BS, Solmi M, Schofield P, et al. Oxidative stress and frailty: A systematic review and synthesis of the best evidence. *Maturitas.* 2017;99:66-72.
62. Ramana KV, Srivastava S, Singhal SS. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2019. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:7147235.
63. Hecker M, Wagner AH. Role of protein carbonylation in diabetes. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2018;41(1):29-38.
64. Serviddio G, Romano AD, Greco A, Rollo T, Bellanti F, Altomare E, et al. Frailty syndrome is associated with altered circulating redox balance and increased markers of oxidative stress. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(3):819-27.
65. Kawamoto R, Kohara K, Katoh T, Kusunoki T, Ohtsuka N, Abe M, et al. Changes in oxidized low-density lipoprotein cholesterol are associated with changes in handgrip strength in Japanese community-dwelling persons. *Endocrine.* 2015;48(3):871-7.

66. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757-72.
67. Semba RD, Ferrucci L, Sun K, Walston J, Varadhan R, Guralnik JM, et al. Oxidative stress is associated with greater mortality in older women living in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(9):1421-5.
68. Wu I-C, Shiesh S-C, Kuo P-H, Lin X-Z. High oxidative stress is correlated with frailty in elderly chinese. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(9):1666-71.
69. de Gonzalo-Calvo D, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, García-Macia M, Suárez FM, Solano JJ, et al. Oxidative protein damage is associated with severe functional dependence among the elderly population: a principal component analysis approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(6):663-70.
70. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(3):45-63.
71. Sinclair AJ, Rodriguez-Mañas L. Diabetes and Frailty: Two Converging Conditions? *Can J Diabetes*. 2016;40(1):77-83.
72. Dos Santos JM, Tewari S, Mendes RH. The Role of Oxidative Stress in the Development of Diabetes Mellitus and Its Complications. *J Diabetes Res*. 2019;2019:4189813.
73. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. [Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(2):89-99.
74. Baldi JC, Snowling N. Resistance training improves glycaemic control in obese type 2 diabetic men. *Int J Sports Med*. 2003;24(6):419-23.
75. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1993-7.
76. Lee JSW, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. The effect of diabetes mellitus on age-associated lean mass loss in 3153 older adults. *Diabet Med*. 2010;27(12):1366-71.
77. Kalyani RR, Tra Y, Egan JM, Ferrucci L, Brancati F. Hyperglycemia is associated with relatively lower lean body mass in older adults. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(8):737-43.
78. Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, Golden SH, Ferrucci L. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care*. 2015;38(1):82-90.
79. Tabara Y, Ikezoe T, Yamanaka M, Setoh K, Segawa H, Kawaguchi T, et al.

Advanced Glycation End Product Accumulation Is Associated With Low Skeletal Muscle Mass, Weak Muscle Strength, and Reduced Bone Density: The Nagahama Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(9):1446-53.

80. Pereira S, Marliss EB, Morais JA, Chevalier S, Gougeon R. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(1):56-63.

81. 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;13(1):E183.

82. Ida S, Kaneko R, Imataka K, Murata K. Relationship between frailty and mortality, hospitalization, and cardiovascular diseases in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):81.

83. Hanlon P, Fauré I, Corcoran N, Butterly E, Lewsey J, McAllister D, et al. Frailty measurement, prevalence, incidence, and clinical implications in people with diabetes: a systematic review and study-level meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2020;1(3):e106-16.

84. Kong L-N, Lyu Q, Yao H-Y, Yang L, Chen S-Z. The prevalence of frailty among community-dwelling older adults with diabetes: A meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2021;119:103952.

85. Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, Pananastasiou G, Taoukidou P, Mitsiou M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2020;107(5):453-63.

86. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(6).

87. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J*. 2016;24(5):547-53.

88. Alabadi B, Civera M, De la Rosa A, Martinez-Hervas S, Gomez-Cabrera MC, Real JT. Frailty Is Associated with Oxidative Stress in Older Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2021;13(11):3983.

89. Ferrando B, Olaso-Gonzalez G, Sebastia V, Viosca E, Gomez-Cabrera MC, Viña J. Alopurinol y su papel en el tratamiento de la sarcopenia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49(6):292-8.

90. Mortada I. Hyperuricemia, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension: an Emerging Association. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(9):69.

91. Kulkarni AS, Brutsaert EF, Anghel V, Zhang K, Bloomgarden N, Pollak M, et al. Metformin regulates metabolic and nonmetabolic pathways in skeletal muscle and

- subcutaneous adipose tissues of older adults. *Aging Cell*. 2018;17(2).
92. Aghili R, Malek M, Valojerdi AE, Banazadeh Z, Najafi L, Khamseh ME. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):88.
93. Takeshita Y, Kita Y, Kato K-I, Kanamori T, Misu H, Kaneko S, et al. Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):723-30.
94. Riobó P. Realidad clínica y sociosanitaria 1. En: *Endocrinología y Metabolismo del Envejecimiento*. Barcelona: Idem Farma; 2015.
95. Pagotto V, Santos KF dos, Malaquias SG, Bachion MM, Silveira EA. Calf circumference: clinical validation for evaluation of muscle mass in the elderly. *Rev Bras Enferm*. 2018;71:322-8.
96. Zhu Y, Lin Q, Zhang Y, Deng H, Hu X, Yang X, et al. Mid-upper arm circumference as a simple tool for identifying central obesity and insulin resistance in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2020;15(5):e0231308.
97. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):177-89.
98. Ruiz-Alejos A, Carrillo-Larco RM, Miranda JJ, Gilman RH, Smeeth L, Bernabé-Ortiz A. Skinfold thickness and the incidence of type 2 diabetes mellitus and hypertension: an analysis of the PERU MIGRANT study. *Public Health Nutr*. 2020;23(1):63-71.
99. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2540-5.
100. Osuna-Pozo CM, Serra-Rexach JA, Viña J, Gómez-Cabrera M del C, Salvá A, Ruiz D, et al. Prevalencia de sarcopenia en consultas de geriatría y residencias. Estudio ELLI. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 2014;49(2):72-6.
101. Homepage - Akern [Internet]. [citado 8 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.akern.com/en/>
102. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011;40(4):423-9.
103. Vellas B, Villars H, Abellan G, Soto ME, Rolland Y, Guigoz Y, et al. Overview of the MNA--Its history and challenges. *J Nutr Health Aging*. 2006;10(6):456-63; discussion 463-465.

104. Rodríguez IT, Ballart JF, Pastor GC, Jordà EB, Val VA. [Validation of a short questionnaire on frequency of dietary intake: reproducibility and validity]. *Nutr Hosp.* 2008;23(3):242-52.
105. Ortega R, Requejo A. *Nutriguía. Manual de Nutrición Clínica en Atención Primaria.* Madrid: Editorial Computense; 2000. 641 p.
106. Ferrari MA. Estimación de la Ingesta por Recordatorio de 24 Horas. *Diaeta.* 2013;31(143):20-5.
107. Trinder P. Determination of Glucose in Blood Using Glucose Oxidase with an Alternative Oxygen Acceptor. *Ann Clin Biochem.* 1969;6(1):24-7.
108. Little RR. Glycated hemoglobin standardization--National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(9):1191-8.
109. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem.* 1974;20(4):470-5.
110. ter Welle HF, Baartscheer T, Fiolet JW. Influence of free glycerol on enzymic evaluation of triglycerides. *Clin Chem.* 1984;30(6):1102-3.
111. Burstein M, Scholnick HR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res.* 1970;11(6):583-95.
112. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
113. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
114. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18-28.
115. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(2):465-71.
116. Masanes F, Culla A, Navarro-Gonzalez M, Navarro-Lopez M, Sacanella E, Torres B, et al. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging.* 2012;16(2):184-7.
117. Sergi G, De Rui M, Veronese N, Bolzetta F, Berton L, Carraro S, et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living

Caucasian older adults. *Clin Nutr.* 2015;34(4):667-73.

118. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85-94.

119. Radloff LS. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. 1977 [citado 9 de diciembre de 2021]; Disponible en: <http://conservancy.umn.edu/handle/11299/98561>

120. Ruiz Comellas A, Pera G, Baena Díez JM, Mundet Tudurí X, Alzamora Sas T, Elosua R, et al. Validación de una versión reducida en español del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota (VREM). *Revista Española de Salud Pública.* 2012;86(5):495-508.

121. Knickman JR, Snell EK. The 2030 Problem: Caring for Aging Baby Boomers. *Health Serv Res.* 2002;37(4):849-84.

122. Assar ME, Laosa O, Rodríguez Mañas L. Diabetes and frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(1):52-7.

123. Casals C, Casals Sánchez JL, Suárez Cadenas E, Aguilar-Trujillo MP, Estébanez Carvajal FM, Vázquez-Sánchez MÁ. [Frailty in older adults with type 2 diabetes mellitus and its relation with glucemic control, lipid profile, blood pressure, balance, disability grade and nutritional status]. *Nutr Hosp.* 2018;35(4):820-6.

124. Ottenbacher KJ, Graham JE, Al Snih S, Raji M, Samper-Ternent R, Ostir GV, et al. Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health.* 2009;99(4):673-9.

125. Liccini A, Malmstrom TK. Frailty and Sarcopenia as Predictors of Adverse Health Outcomes in Persons With Diabetes Mellitus. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(9):846-51.

126. Bredella MA. Sex Differences in Body Composition. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1043:9-27.

127. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One.* 2014;9(12):e113637.

128. Afonso C, Sousa-Santos AR, Santos A, Borges N, Padrão P, Moreira P, et al. Frailty status is related to general and abdominal obesity in older adults. *Nutr Res.* 2021;85:21-30.

129. Yuan L, Chang M, Wang J. Abdominal obesity, body mass index and the risk of frailty in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age*

Ageing. 2021;50(4):1118-28.

130. Kołodziej M, Sebastjan A, Ignasiak Z. Appendicular skeletal muscle mass and quality estimated by bioelectrical impedance analysis in the assessment of frailty syndrome risk in older individuals. *Aging Clin Exp Res*. 2021.

131. Reinders I, Visser M, Schaap L. Body weight and body composition in old age and their relationship with frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(1):11-5.

132. Brunani A, Perna S, Soranna D, Rondanelli M, Zambon A, Bertoli S, et al. Body composition assessment using bioelectrical impedance analysis (BIA) in a wide cohort of patients affected with mild to severe obesity. *Clin Nutr*. 2021;40(6):3973-81.

133. Son JW, Jeong HK, Lee SS, Kim SR, Cha B-Y, Son H-Y, et al. The Effect of Early Intensive Insulin Therapy on Body Fat Distribution and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Endocr Res*. 2013;38(3):160-7.

134. Juurinen L, Tiikkainen M, Häkkinen A-M, Hakkarainen A, Yki-Järvinen H. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(3):E829-835.

135. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):542-59.

136. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):43-8.

137. Perikisas S, Vandewoude M. Where frailty meets diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:261-7.

138. Chao C-T, Wang J, Chien K-L, COhort of GEriatric Nephrology in NTUH (COGENT) study group. Both pre-frailty and frailty increase healthcare utilization and adverse health outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):130.

139. Izquierdo M, Laosa O, Cadore EL, Abizanda P, Garcia-Garcia FJ, Hornillos M, et al. Two-Year Follow-up of a Multimodal Intervention on Functional Capacity and Muscle Power in Frail Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(9):1906-11.

140. Van Ancum JM, Alcazar J, Meskers CGM, Nielsen BR, Suetta C, Maier AB. Impact of using the updated EWGSOP2 definition in diagnosing sarcopenia: A clinical perspective. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;90:104125.

141. Fernandes LV, Paiva AEG, Silva ACB, de Castro IC, Santiago AF, de Oliveira EP,

- et al. Prevalence of sarcopenia according to EWGSOP1 and EWGSOP2 in older adults and their associations with unfavorable health outcomes: a systematic review. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(3):505-14.
142. Rodríguez-Rejón AI, Ruiz-López MD, Artacho Martín-Lagos R. [Diagnosis and prevalence of sarcopenia in long-term care homes: EWGSOP2 versus EWGSOP1]. *Nutr Hosp.* 2019;36(5):1074-80.
143. de Freitas MM, de Oliveira VLP, Grassi T, Valduga K, Miller MEP, Schuchmann RA, 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.
144. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;159(4):413-21.
145. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):889-96.
146. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(4):601.
147. Carreira J, Bellido D, Bellido V, Soto A, García-Almeida J. Análisis de la composición corporal por impedancia bioeléctrica: principios físicos y modelos analíticos. *Nutr Clin Med.* 2011;5(1):9-26.
148. Bellido D, Carreira J, Bellido V, Soto A, Garcia-Almeida J. Análisis de la composición corporal por impedancia bioeléctrica: modalidades y aplicaciones clínicas. *Nutr Clin Med.* 2011;5(2):63-79.
149. Yamada Y, Schoeller DA, Nakamura E, Morimoto T, Kimura M, Oda S. Extracellular water may mask actual muscle atrophy during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(5):510-6.
150. Yamada Y, Ikenaga M, Takeda N, Morimura K, Miyoshi N, Kiyonaga A, et al. Estimation of thigh muscle cross-sectional area by single- and multifrequency segmental bioelectrical impedance analysis in the elderly. *J Appl Physiol (1985).* 2014;116(2):176-82.
151. Uemura K, Yamada M, Okamoto H. Association of bioimpedance phase angle and prospective falls in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(6):503-7.
152. Sazlina S-G, Lee PY, Chan YM, A Hamid MS, Tan NC. The prevalence and factors associated with sarcopenia among community living elderly with type 2 diabetes

- mellitus in primary care clinics in Malaysia. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233299.
153. Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, Tsujimoto K, Minami I, Yoshimoto T, et al. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):55.
154. Ida S, Nakai M, Ito S, Ishihara Y, Imataka K, Uchida A, et al. Association Between Sarcopenia and Mild Cognitive Impairment Using the Japanese Version of the SARC-F in Elderly Patients With Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(9):809.e9-809.e13.
155. Chen F, Xu S, Wang Y, Chen F, Cao L, Liu T, et al. Risk Factors for Sarcopenia in the Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus and the Effect of Metformin. *J Diabetes Res*. 2020;2020:3950404.
156. Kaji A, Hashimoto Y, Kobayashi Y, Sakai R, Okamura T, Miki A, et al. Sarcopenia is associated with tongue pressure in older patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study of the KAMOGAWA-DM cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(2):153-8.
157. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Minami I, Yoshimoto T, Ogawa Y. Sarcopenia is associated with incident albuminuria in patients with type 2 diabetes: A retrospective observational study. *J Diabetes Investig*. 2017;8(6):783-7.
158. Hashimoto Y, Kaji A, Sakai R, Hamaguchi M, Okada H, Ushigome E, et al. Sarcopenia is associated with blood pressure variability in older patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study of the KAMOGAWA-DM cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(9):1345-9.
159. Okamura T, Miki A, Hashimoto Y, Kaji A, Sakai R, Osaka T, 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.
160. Sugimoto K, Tabara Y, Ikegami H, Takata Y, Kamide K, Ikezoe T, 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.
161. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2):89-96.
162. Bourg P, Salottolo K, Klein J, Bar-Or D. Can a biomarker for oxidative stress and antioxidant reserves identify frailty in geriatric trauma patients? *Injury*. 2021;52(10):2908-13.
163. Angulo J, El Assar M, Álvarez-Bustos A, Rodríguez-Mañas L. Physical activity and

- exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol.* 2020;35:101513.
164. Xu L, Zhang J, Shen S, Hong X, Zeng X, Yang Y, et al. Association Between Body Composition and Frailty in Elder Inpatients. *Clin Interv Aging.* 2020;15:313-20.
165. Kim TN, Park MS, Ryu JY, Choi HY, Hong HC, Yoo HJ, et al. Impact of Visceral Fat on Skeletal Muscle Mass and Vice Versa in a Prospective Cohort Study: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *PLOS ONE.* 2014;9(12):e115407.
166. Buch A, Carmeli E, Boker LK, Marcus Y, Shefer G, Kis O, et al. Muscle function and fat content in relation to sarcopenia, obesity and frailty of old age — An overview. *Experimental Gerontology.* 2016;76:25-32.
167. Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, Rinaldi CA, Del Giglio M, et al. Predictors of Ectopic Fat Accumulation in Liver and Pancreas in Obese Men and Women. *Obesity.* 2011;19(9):1747-54.
168. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer R-P, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(4):309-16.
169. Di Vincenzo O, Marra M, Di Gregorio A, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3052-61.
170. Saragat B, Buffa R, Mereu E, De Rui M, Coin A, Sergi G, et al. Specific bioelectrical impedance vector reference values for assessing body composition in the Italian elderly. *Exp Gerontol.* 2014;50:52-6.
171. Molina M, Garcia-Almeida J, Vegas I, Muñoz A, Gomez A, Cornejo I, et al. Revisión sobre los fundamentos teórico-prácticos del ángulo de fase y su valor pronóstico en la práctica clínica. *Nutr Clin Med.* 2017;11(3):129-48.
172. Tomeleri CM, Cavaglieri CR, de Souza MF, Cavalcante EF, Antunes M, Nabucco HCG, et al. Phase angle is related with inflammatory and oxidative stress biomarkers in older women. *Exp Gerontol.* 2018;102:12-8.
173. Matias CN, Nunes CL, Francisco S, Tomeleri CM, Cyrino ES, Sardinha LB, et al. Phase angle predicts physical function in older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;90:104151.
174. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol.* 2002;86(6):509-16.
175. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life,

and mortality in patients with cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;92(3):612-9.

176. Kilic MK, Kizilarlanoglu MC, Arik G, Bolayir B, Kara O, Dogan Varan H, et al. Association of Bioelectrical Impedance Analysis–Derived Phase Angle and Sarcopenia in Older Adults. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017;32(1):103-9.

177. Uemura K, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kim M-J, Kurita S, et al. Predictivity of bioimpedance phase angle for incident disability in older adults. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020;11(1):46-54.

178. Wirth R, Volkert D, Rösler A, Sieber CC, Bauer JM. Bioelectric impedance phase angle is associated with hospital mortality of geriatric patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2010;51(3):290-4.

ANEXOS.

ANEXO 1: Hoja de información al paciente

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado **“Prevalencia de sarcopenia en una población diabética de edad avanzada y su relación con parámetros de estrés oxidativo en sangre”** que está siendo realizado por el Dr. JOSÉ TOMÁS REAL COLLADO del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico de Valencia y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

- **Antecedentes**

Debido al aumento de la esperanza de vida en las últimas décadas, la población anciana se ha incrementado notablemente en los países industrializados provocando grandes cambios en la sociedad.

El proceso del envejecimiento va ligado a modificaciones en la composición corporal como son el aumento de la masa grasa, el descenso de la masa magra y la pérdida de masa ósea.

La sarcopenia, conocida como un síndrome caracterizado por la progresiva y generalizada pérdida de la fuerza y la masa muscular esquelética, conlleva a un riesgo de desenlaces negativos y a una mala calidad de vida, de ahí la importancia de prevenir o posponer (a través de estrategias terapéuticas como el soporte nutricional y el ejercicio físico) tanto como sea posible su aparición.

La prevalencia de esta condición no se ha establecido claramente por la gran variedad y la heterogeneidad de los criterios diagnósticos y los puntos de corte, pero estudios recientes en nuestro país la sitúan en torno a un 33 % en el caso de las mujeres y un 10 % para los varones, mayores de 65 años.

- **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

1. Conocer la prevalencia de la sarcopenia en personas con diabéticos tipo 2 mayores de 65 años.
2. Analizar la asociación de marcadores de estrés oxidativo en sangre con la presencia de sarcopenia en personas con diabetes tipo 2.

- **¿Por qué se le ha pedido que participe?**

Se le pide su participación en este estudio ya que ha sido diagnosticado de Diabetes Mellitus tipo 2.

- **¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?**

Se le solicita permiso para utilizar con fines científicos una muestra de sangre. La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando (si lo tiene) y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen será siempre bajo criterio médico.

- **¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?**

El riesgo previsible de su participación únicamente será el mínimo riesgo que conlleva la extracción de una muestra de sangre, que incluye molestias, dolor, enrojecimiento e hinchazón y/o pequeños hematomas en el lugar del brazo donde se ha producido la extracción.

- **¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?**

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo para usted, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

- **¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

- **¿A quién puedo preguntar en caso de duda?**

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, el Dr. JOSÉ TOMÁS REAL COLLADO en el teléfono 961973861.

- **Confidencialidad:**

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación

en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

- **¿Qué pasará con las muestras biológicas obtenidas durante la investigación?**

Durante su participación en este estudio, se le extraerá una muestra de sangre.

Esta muestra será siempre utilizada con fines científicos, pudiéndose utilizar si usted así lo autoriza en el marco de otros proyectos de investigación que tengan como objetivo el estudio de su enfermedad y que previamente hayan sido evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital.

Dicha muestra será conservada en Departamento de Fisiología de la Universidad de Valencia durante un periodo de tiempo de dos años.

Además, este material no será bajo ningún concepto ni en ningún momento motivo de lucro, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

ANEXO 2: Consentimiento informado

Título del Proyecto titulado: **“Prevalencia de sarcopenia en una población diabética de edad avanzada y su relación con parámetros de estrés oxidativo en sangre”**

Investigador principal: Dr. JOSÉ TOMÁS REAL COLLADO

Servicio: Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico de Valencia

Yo, _____ he sido informado por el Dr. _____, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

SE RECUERDA QUE EL APARTADO SIGUIENTE ÚNICAMENTE SE DEBE MANTENER CUANDO PROCEDA.

Autorizo a que las muestras obtenidas durante el proyecto de investigación sean utilizadas con fines científicos en otros proyectos de investigación que tengan por objeto el estudio de mi enfermedad y que hayan sido aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia:

Sí No

Quiero que se me pida autorización previa para utilizar mis muestras biológicas para futuros proyectos de investigación:

Sí No

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Fecha:

Fecha:

ANEXO 3: Mini Nutritional Assessment

Mini Nutritional Assessment MNA®

Nestlé
NutritionInstitute

Apellidos:		Nombre:		
Sexo:	Edad:	Peso, kg:	Altura, cm:	Fecha:

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutricional.

Cribaje	
A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por faltade apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación deglución en los últimos 3 meses? 0 = ha comido mucho menos 1 = ha comido menos 2 = ha comido igual	<input type="checkbox"/>
B Pérdida reciente de peso (<3 meses) 0 = pérdida de peso > 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso	<input type="checkbox"/>
C Movilidad 0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio	<input type="checkbox"/>
D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses? 0 = sí 2 = no	<input type="checkbox"/>
E Problemas neuropsicológicos 0 = demencia o depresión grave 1 = demencia moderada 2 = sin problemas psicológicos	<input type="checkbox"/>
F Índice de masa corporal (IMC) = peso en kg / (talla en m)² 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23.	<input type="checkbox"/>
Evaluación del cribaje (subtotal máx. 14 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 puntos: estado nutricional normal 8-11 puntos: riesgo de malnutrición 0-7 puntos: malnutrición Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R	
Evaluación	
G El paciente vive independiente en su domicilio? 1 = sí 0 = no	<input type="checkbox"/>
H Toma más de 3 medicamentos al día? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>
I Úlceras o lesiones cutáneas? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>
J Cuántas comidas completas toma al día? 0 = 1 comida 1 = 2 comidas 2 = 3 comidas	<input type="checkbox"/>
K Consume el paciente <ul style="list-style-type: none"> • productos lácteos al menos una vez al día? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • carne, pescado o aves, diariamente? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 0.0 = 0 o 1 síes 0.5 = 2 síes 1.0 = 3 síes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día? 0 = no 1 = sí	<input type="checkbox"/>
M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...) 0.0 = menos de 3 vasos 0.5 = de 3 a 5 vasos 1.0 = más de 5 vasos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
N Forma de alimentarse 0 = necesita ayuda 1 = se alimenta solo con dificultad 2 = se alimenta solo sin dificultad	<input type="checkbox"/>
O Se considera el paciente que está bien nutrido? 0 = malnutrición grave 1 = no lo sabe o malnutrición moderada 2 = sin problemas de nutrición	<input type="checkbox"/>
P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud? 0.0 = peor 0.5 = no lo sabe 1.0 = igual 2.0 = mejor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q Circunferencia braquial (CB en cm) 0.0 = CB < 21 0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1.0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm) 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	<input type="checkbox"/>
Evaluación (máx. 16 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Cribaje	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evaluación global (máx. 30 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evaluación del estado nutricional	
De 24 a 30 puntos <input type="checkbox"/> estado nutricional normal De 17 a 23.5 puntos <input type="checkbox"/> riesgo de malnutrición Menos de 17 puntos <input type="checkbox"/> malnutrición	

Ref Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006 ; 10 : 456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice : Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Geront 2001 ; 56A : M366-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006 ; 10 : 466-487.
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
 © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
 Para más información: www.mna-elderly.com

ANEXO 4: Cuestionario de Frecuencia de Consumo

SEÑALE CUAL ES LA FRECUENCIA CON LA QUE CONSUME ESTOS ALIMENTOS, INDICANDO CUANTAS VECES LOS TOMA POR DÍA, SEMANA O MES		
	Frecuencia de consumo (especificar veces por día, semana o mes)	Cantidad aproximada consumida cada vez
LECHE		
OTROS PRODUCTOS LÁCTEOS		
CARNES Y DERIVADOS		
PESCADOS		
HUEVOS		
FRUTAS Y ZUMOS DE FRUTAS		
VERDURAS Y HORTALIZAS CRUDAS		
VERDURAS Y HORTALIZAS COCIDAS		
LEGUMBRES		
PAN		
PASTA, ARROZ, OTROS CEREALES		
DULCES		
GRASAS Y ACEITES		

Ortega RM, Requejo AM, López-Sobales Am. Nutriguía. Manual de Nutrición Clínica en Atención Primaria. Requejo AM, Ortega RM eds. Madrid: Editorial Complutense. 2000

ANEXO 5: Cuestionario de Recuerdo de 24 horas

INDIQUE LOS ALIMENTOS QUE TOMO EN EL DÍA DE AYER			
Señale si el día de ayer fue:			
Laborable: <input type="checkbox"/>	Festivo: <input type="checkbox"/>	Víspera de festivo: <input type="checkbox"/>	
<p>La alimentación en el día de ayer fue similar a la del resto de los días o cambió su alimentación respecto al resto de los días</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fue similar a la del resto de los días <input type="checkbox"/> • Fue un día especial <input type="checkbox"/> 			
	Alimentos consumidos	Modo de preparación	Cantidad aproximada
DESAYUNO			
½ MAÑANA			
COMIDA			
MERIENDA			
CENA			
ENTRE HORAS			

ANEXO 6: Aprobación del Comité Ético



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

D. Antonio Peláez Hernández, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 30 de junio de 2016, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

Prevalencia de sarcopenia en una población diabética de edad avanzada y su relación con parámetros de estrés oxidativo en sangre.

Mismo que será llevado a cabo en el Servicio de Endocrinología y cuyo investigador principal es el Dr. José Tomás Real Collado, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos del desarrollo de la Tesis doctoral de Doña Blanca Alabadi Pardiñas.

Valencia, 30 de junio de 2016.

Fdo. : D. Antonio Peláez Hernández
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica



Hospital Clínic Universitari

José Tomás Real Collado
Servicio de Endocrinología



Valencia, 4 de julio de 2016.

Estimado Dr. Real,

El motivo de la presente es informarle que en la pasada reunión del Comité de Ética del Hospital Clínic Universitario de Valencia de fecha 30 de junio de 2016, ha sido evaluado el proyecto titulado "Prevalencia de sarcopenia en una población diabética de edad avanzada y su relación con parámetros de estrés oxidativo en sangre." del cual usted es el investigador principal.

En dicha evaluación, se acordó informar favorablemente.

Así mismo, se le informa que la legislación vigente en investigaciones donde se va a proceder a la toma de muestras de pacientes, es la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica y estas investigaciones deberán cumplir dicha normativa.

En caso de requerir información adicional, no dude en ponerse en contacto con la secretaria del Comité.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Dr. Antonio Peláez Hernández
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica

ANEXO 7: Primera página del artículo relacionado con la tesis doctoral



Article

Frailty Is Associated with Oxidative Stress in Older Patients with Type 2 Diabetes

Blanca Alabadi ^{1,2,3}, Miguel Civera ^{1,2,4}, Adrián De la Rosa ^{2,5,6,7}, Sergio Martínez-Hervas ^{1,2,3,4,*}, Mari Carmen Gomez-Cabrera ^{2,6,7} and José T. Real ^{1,2,3,4}

- ¹ Service of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínico Universitario of Valencia, 46010 Valencia, Spain; balabadi@incliva.es (B.A.); mi.civeraa@comv.es (M.C.); jtreal@uv.es (J.T.R.)
- ² INCLIVA Biomedical Research Institute, 46010 Valencia, Spain; adrian1031@gmail.com (A.D.I.R.); carmen.gomez@uv.es (M.C.G.-C.)
- ³ CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ISCIII, 28029 Madrid, Spain
- ⁴ Department of Medicine, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain
- ⁵ Laboratory of Exercise Physiology, Sports Science and Innovation Research Group (GICED), Unidades Tecnológicas de Santander (UTS), Bucaramanga 680006, Colombia
- ⁶ Freshage Research Group, Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain
- ⁷ CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), ISCIII, 28029 Madrid, Spain
- * Correspondence: Sergio.martinez@uves; Tel.: +34-961973860

Abstract: Aging has increased the prevalence of frailty, and type 2 diabetes (T2D) has also increased in prevalence. Diabetes and oxidative stress (OS) have been shown to be related to frailty. However, the exact mechanism by which it occurs is not fully known. Our aim was to analyze body composition in community-dwelling older diabetic people treated in our center and to evaluate the possible relation between OS, frailty, and body composition. We included 100 adults older than 65 years with T2D. We found that 15% were frail and 57% were prefrail. The patients included in the nonrobust group showed increased levels of OS. Our study shows that the presence of T2D in the geriatric population is associated with a high prevalence of frailty and high OS levels, conditions that cause greater morbidity and mortality and that highlight the importance of the diagnosis of frailty in this population.

Keywords: frailty; diabetes; aging; body composition; oxidative stress



Citation: Alabadi, B.; Civera, M.; De la Rosa, A.; Martínez-Hervas, S.; Gomez-Cabrera, M.C.; Real, J.T. Frailty Is Associated with Oxidative Stress in Older Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients* **2021**, *13*, 3983. <https://doi.org/10.3390/nu13113983>

Academic Editor: Roberto Cangemi

Received: 19 October 2021

Accepted: 7 November 2021

Published: 9 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

During the last decades in industrialized countries aging has caused important changes in society. Although life expectancy has increased, there has also been an increase in the prevalence of chronic diseases such as type 2 diabetes (T2D), geriatric syndromes such as frailty, or changes in body composition that cause loss of functionality such as sarcopenia [1].

The coexistence of frailty and T2D is of special interest. Both are entities of high prevalence [2]. Furthermore, their joint presence implies a high risk of disability and a high cost for healthcare systems [3,4].

There are many metabolic changes during aging, and the increase in the percentage of body visceral fat is one of the most prominent. In contrast, lean mass (LM) and bone mass decrease [5,6]. Inflammatory state, oxidative stress (OS), mitochondrial dysfunction, malnutrition, and different energy imbalances have been implicated in the development of these changes [7], and all these processes are involved in the development of frailty and T2D [8,9]. However, the exact mechanism by which it occurs is not fully known.

In this sense, it has been suggested that OS could be the common link between frailty and T2D, as shown in Figure 1. Recent studies have shown that frailty is associated with a higher degree of OS [7,10–12]. Likewise, T2D is also associated with an increase in