

[r e v i s i ó n]

Nutrición y diabetes *mellitus* tipo 3: implicaciones metabólicas y abordaje nutricional integral

Nutrition and Type 3 Diabetes Mellitus: Metabolic Implications and Comprehensive Nutritional Management

Irene González Navarro, Andrés Jiménez Sánchez y Miriam Zambrano Mármol

Unidad de Gestión de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España.

Cómo citar este trabajo

González Navarro I, Jiménez Sánchez A, Zambrano Mármol M. Nutrición y diabetes *mellitus* tipo 3: implicaciones metabólicas y abordaje nutrición integral. Nutr Clin Med 2025;19(3):168-188

Palabras clave

Diabetes *mellitus* tipo 3, insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis crónica, soporte nutricional, terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas.

>>RESUMEN

La diabetes *mellitus* tipo 3 (DM3), o diabetes pancreatogénica, es una forma secundaria de diabetes asociada a enfermedades del páncreas exocrino, como pancreatitis crónica o cáncer de páncreas. Se caracteriza por una alteración combinada de la función endocrina y exocrina pancreática, lo que da lugar a un perfil metabólico y nutricional distintivo, con elevada variabilidad glucémica y alto riesgo de desnutrición, superior al observado en otros tipos de diabetes. Esto es debido a la combinación de hipofagia, malabsorción, inflamación crónica y estado catabólico aumentado. Esta situación conduce a un déficit energético y de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y también de minerales como calcio, magnesio y zinc. La valoración nutricional debe ser sistemática e incluir cribado con herramientas validadas y confirmación diagnóstica mediante criterios actuales de la *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM), así como evaluación de la sarcopenia. La terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (*pancreatic enzyme replacement therapy*, PERT) constituye el pilar fundamental del tratamiento nutricional en la DM3 con insuficiencia pancreática exocrina (IPE). Su uso correcto mejora la digestión y absorción de nutrientes, corrige la esteatorrea, favorece la recuperación del estado nutricional y puede contribuir indirectamente a una mayor estabilidad glucémica. No existen publicadas guías específicas que aborden los aspectos nutricionales en la DM3. En la práctica clínica, se recomienda un enfoque individualizado, similar al de la diabetes insulino dependiente, pero priorizando el mantenimiento o

Correspondencia

Irene González Navarro
Email: irenegonzalez1@gmail.com

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.
Más información:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



la recuperación del estado nutricional frente a un control glucémico excesivamente estricto. Se aconseja una dieta equilibrada de patrón mediterráneo, normo- o hipercalórica según el estado nutricional, fraccionada en varias tomas, con un aporte proteico elevado ($\geq 1,0$ - $1,2$ g/kg/día, o mayor en presencia de sarcopenia), consumo adecuado de grasas saludables y ajuste de la PERT, en lugar de restricciones lipídicas sistemáticas. Cuando la ingesta oral es insuficiente o existe malabsorción significativa, puede ser necesario recurrir a soporte nutricional artificial (oral, enteral o parenteral), aplicando los criterios generales de la terapia médica nutricional y prestando especial atención al manejo de la hiperglucemia y al riesgo de hipoglucemias. La intervención nutricional activa e individualizada es esencial para mejorar el control metabólico, reducir complicaciones y optimizar la calidad de vida de estos pacientes.

Nutr Clin Med 2025; 19 (3): 168-188

DOI: 10.7400/NCM.2025.19.3.0016

Key words

Type 3 diabetes mellitus, exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, nutritional support, pancreatic enzyme replacement therapy

<<ABSTRACT

Type 3 diabetes mellitus (T3DM), or pancreatogenic diabetes, is a secondary form of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas, such as chronic pancreatitis or pancreatic cancer. It is characterized by a combined impairment of pancreatic endocrine and exocrine function, resulting in a distinctive metabolic and nutritional profile with marked glycemic variability and a high risk of malnutrition, greater than that observed in other types of diabetes. This increased risk is driven by the coexistence of hypophagia, malabsorption, chronic inflammation, and an enhanced catabolic state. Consequently, patients frequently

develop energy deficits and deficiencies of fat-soluble vitamins (A, D, E, and K), as well as minerals such as calcium, magnesium, and zinc. Nutritional assessment should be systematic and include screening with validated tools, diagnostic confirmation using GLIM criteria, and evaluation of sarcopenia. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) represents the cornerstone of nutritional management in T3DM with exocrine pancreatic insufficiency. When appropriately prescribed, PERT improves nutrient digestion and absorption, corrects steatorrhea, promotes nutritional recovery, and may indirectly contribute to greater glycemic stability. Currently, no specific guidelines addressing nutritional management in T3DM have been published. In clinical practice, an individualized approach is recommended, similar to that used in insulin-dependent diabetes, but prioritizing the maintenance or restoration of nutritional status over excessively strict glycemic control. A balanced Mediterranean-style diet is advised, normo- or hypercaloric according to nutritional status, fractionated in frequent meals, with a relatively high protein intake (≥ 1.0 - 1.2 g/kg/day, or higher in the presence of sarcopenia), adequate consumption of healthy fats, and optimization of PERT rather than systematic fat restriction. When oral intake is insufficient or significant malabsorption persists, artificial nutritional support (oral, enteral, or parenteral) may be required, following general medical nutrition therapy criteria and with particular attention to hyperglycemia management and hypoglycemia risk. Active and individualized nutritional intervention is essential to improve metabolic control, reduce complications, and optimize quality of life in these patients.

Nutr Clin Med 2025; 19 (3): 168-188

DOI: 10.7400/NCM.2025.19.3.0016

>>INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 3 (DM3) —también denominada diabetes pancreatogénica o diabetes pancreatopriva— es la hiperglucemia secundaria a enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis

aguda/recidivante o crónica, resecciones pancreáticas, neoplasias, fibrosis quística, hemocromatosis, etc.), y que se caracteriza por una pérdida combinada de células endocrinas y alteración del eje entero-insular asociada a daño estructural pancreático. La designación “tipo 3” o “tipo 3c”

(frecuentemente citada también como tipo IIIC) tiene su origen en la numeración y estructura de la clasificación/ tabla que publicaba anualmente la *American Diabetes Association* (ADA). En dicha tabla, las formas “secundarias” quedaban agrupadas en la sección III.C (interpretada por autores como “tipo IIIC” o “3c”), y esa denominación fue adoptada por investigadores y clínicos como etiqueta práctica para la diabetes secundaria a enfermedades del páncreas exocrino¹.

Respecto a la cronología del reconocimiento clínico de la DM3, esta patología es conocida desde finales del siglo XIX, cuando se identifica el papel del páncreas en la glucemia y se reconoce la relación entre lesión pancreática extensa y diabetes². En las décadas finales del siglo XX, las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) comienzan a utilizar el término “diabetes secundaria” u “otros tipos de diabetes”, pero sin existir una etiqueta estandarizada ampliamente usada para la diabetes derivada del daño del parénquima exocrino pancreático, que no aparecería hasta el siglo XXI³. En 2012, el grupo de trabajo de *PancreasFest 2012* publica recomendaciones para la detección, evaluación y tratamiento de la diabetes asociada a pancreatitis crónica (PC), contribuyendo a formalizar criterios

clínicos y a la necesidad de distinguir esta entidad en la práctica clínica⁴. Los criterios diagnósticos más citados para la DM3 son los propuestos por Ewald *et al.* en 2013, basados en la combinación de criterios mayores y menores⁵ (tabla I). No obstante, presentan limitaciones relevantes, ya que algunas de estas características pueden observarse en la diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) de larga evolución, la evaluación de la función beta y de la resistencia a la insulina carece de una estandarización óptima, y la disponibilidad de pruebas diagnósticas especializadas varía entre centros¹.

A partir de estos intentos de clasificación, comienza un aumento de publicaciones específicas, y la denominación de DM3 se impone en la literatura y en revisiones de alto impacto, que consolidan el término y reclaman mejor reconocimiento epidemiológico y protocolos diagnósticos⁶. En la actualidad, la ADA, la OMS y sociedades científicas nacionales reconocen la DM3 o diabetes secundaria a enfermedad del páncreas exocrino como una entidad propia, aunque la comunidad científica continúa refinando definiciones y criterios^{7,8}, ya que con frecuencia se clasifica erróneamente como DM2. Las guías y revisiones recomiendan sospecharla en pacientes con

TABLA I. PROPUESTA DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 3

Tipo de criterio	Criterio	Descripción
Criterios principales (deben estar presentes)	Insuficiencia pancreática exocrina.	Evaluada mediante pruebas como elastasa fecal-1 o pruebas de función pancreática directa.
	Imágenes patológicas del páncreas.	Identificadas por USE, RM o TC.
	Ausencia de marcadores autoinmunes.	No presencia de autoanticuerpos asociados a diabetes tipo 1.
Criterios menores	Ausencia de secreción de polipéptido pancreático.	Indica deterioro en la respuesta hormonal del páncreas.
	Alteración en secreción de incretinas.	Disminución de GLP-1 u otras incretinas.
	Ausencia de resistencia excesiva a la insulina.	Evaluada con el índice HOMA-IR.
	Función deteriorada de células beta.	Medida mediante HOMA-B o relación C-péptido/ glucosa.
	Niveles bajos de vitaminas liposolubles.	Disminución de vitaminas A, D, E y K, asociada a malabsorción.

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HOMA-B: Homeostasis Model Assessment–Beta Cell; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment–Insulinresistance; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonido endoscópico. Modificada de Ewalds *et al.*⁵.

Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 3 (DM3)



Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 3 (DM3). El daño pancreático condiciona una alteración combinada de la función endocrina y exocrina, dando lugar a hiperglucemia con elevada variabilidad glucémica, maldigestión y malabsorción, con mayor riesgo de desnutrición y sarcopenia. IPE: insuficiencia pancreática exocrina; PP: polipéptido pancreático.

historia de enfermedad pancreática, pérdida de peso inexplicada y requerimiento temprano de insulina o ausencia de rasgos típicos de otros tipos de diabetes. El correcto diagnóstico de la DM3 es muy importante por las repercusiones nutricionales que derivan de esta patología. Por todo ello, el objetivo de este artículo es revisar de forma crítica la evidencia disponible sobre la valoración y el manejo nutricional en la DM3, ya que es una entidad frecuentemente infradiagnosticada y escasamente representada en las guías clínicas actuales. Dada la limitada evidencia científica, el objetivo de esta revisión es analizar críticamente la evidencia disponible sobre la valoración y el manejo nutricional de la DM3, proponiendo recomendaciones prácticas para la práctica clínica.

>>EPIDEMIOLOGÍA Y CAUSAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 3

En poblaciones occidentales, se estima que la DM3 representa aproximadamente el 5-10 % de todas las causas de diabetes⁹. La etiología más prevalente, responsable de hasta el 80 % de los casos, es la PC, tanto de origen tóxico como metabólico, infiltrativo, autoinmune o idiopático. En este contexto, se produce una pérdida progresiva de la función exocrina y endocrina pancreática, siendo la duración y la extensión del daño estructural los principales determinantes del riesgo de DM3, por encima de una etiología específica. En

cohortes retrospectivas de adultos con PC se ha descrito una prevalencia de DM3 del 30-40 %, y estudios prospectivos han demostrado una incidencia acumulada especialmente elevada durante el seguimiento^{10,11}. En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 15 estudios y un total de 8970 sujetos con PC, la prevalencia de DM3 fue del 15 % a los 3 años y del 33 % a los 5 años, lo que supone una prevalencia global cercana al 30 %¹². Además, entre el 30 % y el 40 % de los pacientes con PC presentan hiperglucemia intermitente o prediabetes, por lo que la proporción combinada de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono podría alcanzar el 60-75 % en algunas cohortes¹³, lo que justifica el cribado periódico en esta población.

La pancreatitis aguda (PA) también puede producir DM3, especialmente en los casos graves con necrosis extensa o en aquellos con episodios recidivantes. Las series y metaanálisis recientes describen una incidencia acumulada variable a lo largo del tiempo, estimada en torno al 10 % al año, 18-20 % a los 3-5 años y hasta el 30-40 % en seguimientos más prolongados¹⁴. La gravedad del episodio inicial influye de forma sustancial en el riesgo posterior: los pacientes con PA moderada-severa o necrosante presentan una probabilidad significativamente mayor de desarrollar DM3 en comparación con aquellos con PA leve¹⁵. En particular, la presencia de necrosis pancreática se asocia con un riesgo aún más elevado. Asimismo, la frecuencia de episodios actúa como predictor independiente, de modo que el riesgo

aumenta con las recurrencias y con la progresión hacia PC¹⁶.

La cirugía pancreática constituye otra causa relevante de DM3. El riesgo de desarrollar diabetes tras una pancreatectomía depende fundamentalmente del tipo de resección y de la enfermedad pancreática subyacente. Las pancreatectomías totales producen invariablemente DM3, mientras que tras resecciones parciales la incidencia es más variable. A pesar de la heterogeneidad entre estudios, se estima que aproximadamente el 20-30 % de los pacientes desarrollan DM3 tras una pancreatectomía parcial^{17,18}. Entre los principales factores pronósticos se incluyen el volumen de parénquima pancreático remanente, la presencia de alteraciones glucémicas preoperatorias, la edad, el sexo, el antecedente de PA y los procedimientos quirúrgicos asociados. En revisiones sistemáticas y cohortes multicéntricas, la incidencia acumulada de DM3 tras pancreatectomía distal (PD) suele ser mayor que tras duodenopancreatectomía cefálica (DPC), lo que se ha atribuido en parte a la mayor pérdida de masa de células beta en las resecciones que incluyen el cuerpo y la cola pancreática. Por ejemplo, una revisión con 1731 pacientes encontró una incidencia de DM3 tras PD del 39 % en PC y del 14 % en lesiones benignas o malignas, con un 77 % de pacientes dependientes de insulina desde el inicio¹⁹. En metaanálisis recientes, la probabilidad de desarrollar diabetes al año tras PD fue del 21 % frente a alrededor del 16 % tras DPC²⁰. Además, en otra cohorte observacional, la incidencia de DM3 al año fue significativamente mayor tras PD que tras DPC (36 % *versus* 13 %, respectivamente)²¹. Cabe destacar que el riesgo no se limita al periodo inmediato postoperatorio, ya que muchas series describen una aparición temprana, pero con incremento progresivo del riesgo a lo largo del tiempo, lo que apoya la necesidad de un seguimiento glucémico prolongado y de un abordaje multidisciplinar¹⁸.

La DM3 es también frecuente en el cáncer de páncreas. En series clínicas, la prevalencia global de cualquier tipo de diabetes en estos pacientes oscila entre el 40 % y el 68 %, siendo más elevada en el adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP)²². En la mayoría de los casos, se trata de diabetes de nuevo inicio, con hasta un 74 % de los pacientes desarrollándola en los 2 años previos al diagnóstico tumoral, lo que sugiere un

comportamiento compatible con un síndrome paraneoplásico²³. De hecho, se estima que, entre los adultos mayores de 50 años con diabetes de reciente diagnóstico, aproximadamente un 1 % será diagnosticado de adenocarcinoma ductal pancreático en los 1-3 años siguientes, un riesgo absoluto bajo pero clínicamente relevante²⁴. Otras neoplasias pancreáticas, como los tumores neuroendocrinos o quísticos, se asocian con DM3 con mucha menor frecuencia.

Por último, las enfermedades hereditarias pancreáticas también pueden dar lugar a DM3, destacando por su relevancia clínica la diabetes relacionada con la fibrosis quística. Se trata de una condición frecuente que afecta aproximadamente al 20 % de los adolescentes y al 40-50 % de los adultos con fibrosis quística, y se asocia a un aumento significativo de la morbilidad, la mortalidad y la carga global de la enfermedad⁷.

>> FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 3

La DM3 se caracteriza por la disfunción simultánea de la fracción endocrina y exocrina del páncreas, con pérdida o inactivación de múltiples hormonas pancreáticas y alteración profunda del metabolismo energético. La lesión inflamatoria, tumoral o quirúrgica del páncreas produce no solo una pérdida de masa de células beta, con la consiguiente deficiencia de insulina, sino también de células alfa (productoras de glucagón), células delta (productoras de somatostatina) y células PP (productoras de polipéptido pancreático, PP). El déficit de insulina constituye el mecanismo central de la hiperglucemia basal y posprandial, y se asocia a aumento de la lipólisis y a resistencia hepática a la insulina. A diferencia de la DM2, la resistencia periférica no es el mecanismo predominante, salvo posiblemente en el contexto del ACDP, como se comentará más adelante. Además, la deficiencia de glucagón reduce la producción hepática de glucosa en ayunas, contribuyendo a la predisposición a hipoglucemias. La amilina, también producida por las células beta, participa en el control glucémico posprandial al ralentizar el vaciamiento gástrico y suprimir la secreción de glucagón; su déficit favorece picos rápidos de hiperglucemia tras las comidas. Por su parte, la deficiencia de PP altera la regulación hepática del metabolismo

de la glucosa y se asocia a resistencia hepática a la insulina, generando un perfil metabólico característico y distinto al de la DM2. Las concentraciones bajas de PP constituyen un hallazgo fisiopatológico distintivo de la DM3. Finalmente, la reducción de somatostatina contribuye a una pérdida de la modulación fina de la secreción hormonal pancreática.

En relación con la IPE y su impacto sobre la glucemia, la maldigestión y malabsorción de grasas y otros nutrientes condicionan una reducción de la secreción del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y del polipéptido inhibidor gástrico, como consecuencia de una estimulación luminal inadecuada. Este fenómeno se asocia a pérdida de peso y desnutrición, y contribuye al empeoramiento del control glucémico, con un aumento de la variabilidad glucémica. La terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (PERT, *pancreatic enzyme replacement therapy*) puede mejorar de forma modesta la tolerancia a la glucosa a través de distintos mecanismos, que se detallarán más adelante^{1,25}.

La combinación de estas alteraciones endocrinas y exocrinas configura un perfil metabólico singular, caracterizado por hiperglucemia secundaria al déficit de insulina, coexistiendo con una marcada predisposición a hipoglucemias graves por la ausencia de glucagón. A ello se suma una alteración sustancial en la regulación de la absorción de nutrientes y una elevada variabilidad glucémica, reflejo de la disfunción integrada del eje pancreático. De forma paralela, la IPE favorece la maldigestión y malabsorción, especialmente de grasas, condicionando incretinopenia, desnutrición progresiva y una mayor inestabilidad metabólica.

Un escenario fisiopatológico diferenciado es el de la DM3 asociada al ACDP. En este contexto, un porcentaje significativo de pacientes desarrolla diabetes de nuevo inicio meses o incluso años antes del diagnóstico tumoral, un fenómeno que no puede explicarse únicamente por la destrucción directa del parénquima pancreático. La hipótesis actualmente más aceptada es la de la DM3 como un síndrome paraneoplásico, en el que el tumor pancreático secretaría factores diabetogénicos capaces de inducir resistencia a la insulina y disfunción de las células beta, incluso en ausencia de daño estructural

pancreático significativo. Entre los mediadores propuestos se incluyen la adrenomedulina, citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 y exosomas tumorales. Este modelo fisiopatológico permitiría explicar tanto la aparición precoz de la DM3 como su posible mejoría o incluso reversión tras la resección tumoral en algunos pacientes. En fases más avanzadas de la enfermedad, los mecanismos estructurales —con invasión y destrucción de los islotes pancreáticos— adquieren mayor relevancia²³.

>> TRATAMIENTOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 3

El tratamiento farmacológico de la DM3 se ha basado históricamente en la extrapolación de los principios terapéuticos de la DM1 y DM2. Con la excepción de la diabetes relacionada con la fibrosis quística, no existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen de forma específica la eficacia de los distintos fármacos hipoglucemiantes ni que definan objetivos óptimos de control glucémico en la DM3. De hecho, los grandes estudios que establecieron el beneficio del control glucémico intensivo en la DM1 y la DM2, como el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) y el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), excluyeron de forma sistemática a los pacientes con DM3, al igual que la mayoría de los ensayos con terapias basadas en incretinas²⁶.

Insulina y monitorización continua de glucosa

Por la propia naturaleza fisiopatológica de la DM3, caracterizada por un déficit progresivo de insulina y glucagón, una proporción elevada de pacientes requiere insulinoterapia desde el diagnóstico o poco tiempo después, habitualmente en régimen intensivo bolo-basal. En ausencia de recomendaciones específicas, parece razonable adoptar objetivos de control similares a los propuestos para la DM2, individualizados según el riesgo de hipoglucemias, el tiempo de evolución, la esperanza de vida, las comorbilidades y las circunstancias del paciente. No existen ensayos aleatorizados específicos que definan el régimen insulínico óptimo en DM3; las recomendaciones prácticas se derivan de series clínicas, cohortes pospancreatectomía y consensos locales. En la práctica, el esquema basal-bolo (insulina basal

más insulina prandial de acción rápida) es el más utilizado porque reproduce más fielmente la fisiología ausente y ofrece flexibilidad para ajustar la dosis según ingesta, PERT y variabilidad posprandial. En series de pacientes sometidos a pancreatectomías, las dosis medias de insulina administradas oscilan aproximadamente 0,5 UI/kg/día con la proporción de basal de un 40-50 % del total^{27,28}. Respecto a qué tipo de insulina iniciar, no hay evidencia suficiente que favorezca una formulación basal o prandial concreta exclusivamente para DM3 frente a DM1/DM2; la elección se basa más en la experiencia clínica, la farmacocinética y la necesidad de flexibilidad. La evidencia general muestra que los análogos basales de última generación (glargina U300, degludec) tienen menor variabilidad y menor riesgo de hipoglucemia nocturna frente a NPH o a glargina U100, lo que es fisiológicamente atractivo en DM3 por el alto riesgo de hipoglucemia. Por tanto, cuando la disponibilidad y el coste lo permitan, preferir análogos basales más estables (glargina U300 o degludec) es razonable en DM3 para reducir eventos hipoglucémicos y variabilidad diaria; si no están disponibles, la glargina U100 también es aceptable, pero con vigilancia, mientras que si es posible se evitará el uso de NPH como primera elección por su perfil farmacodinámico más impredecible. Igualmente, el uso de insulinas prandiales ultrarrápidas como lispro, aspart o glulisina parece más lógico, al ofrecer un inicio de acción más rápido y mejor ajuste al perfil posprandial que la insulina regular.

Dado el alto riesgo de hipoglucemias por deficiencia de glucagón en DM3, se recomienda comenzar con dosis conservadoras; por ejemplo, en un estudio danés publicado muy recientemente, el protocolo al alta tras pancreatectomía total incluía insulina basal 0,2 UI/kg/día e insulina prandial 0,1 UI/kg/día²⁹. Se recomienda ir titulando según Monitorización continua de glucosa (MCG) o glucemia capilar, priorizando esquemas que permitan un ajuste rápido de los bolos prandiales (insulina rápida o ultrarrápida) más que el empleo indiscriminado de esquemas fijos que aumenten el riesgo de hipoglucemia.

El uso de MCG facilita la detección de hipoglucemias inadvertidas y de fluctuaciones posprandiales no evidentes con controles puntuales, lo que la convierte potencialmente en una herramienta clave en el control glucémico de la DM3.

Aunque la literatura es todavía limitada, con pocos estudios que específicamente evalúen su efectividad en este grupo, en un ensayo clínico reciente en pacientes con PC y DM3 insulinizada se observó que los sistemas de MCG eran técnicamente precisos y factibles en este contexto, y que su uso podría aumentar el tiempo en rango y reducir el tiempo por encima de rango en comparación con los controles de glucemia capilar, además de la gran aceptación por parte de los pacientes y mejora en la calidad de vida^{30,31}.

Fármacos antidiabéticos

El papel de los fármacos no insulínicos en la DM3 es limitado y debe considerarse de forma individualizada. La metformina puede utilizarse en pacientes con sobrepeso o con un componente de resistencia a la insulina, y no está contraindicada por el hecho de tratarse de DM3. Los secretagogos de insulina (sulfonilureas y meglitinidas) deben emplearse con extrema precaución o evitarse, dada la elevada susceptibilidad a hipoglucemias en pacientes con pérdida de la contrarregulación glucémica. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) podrían considerarse con precaución en pacientes con indicación clara por beneficio cardiovascular o renal, siempre con seguimiento estrecho, debido al riesgo de pérdida ponderal, deshidratación e infecciones. Otros fármacos, como la acarbosa o las tiazolidinedionas, presentan limitaciones relevantes en este contexto, bien por empeorar la malabsorción o por sus efectos adversos metabólicos y cardiovasculares.

Las terapias basadas en incretinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y análogos del receptor del GLP-1) han sido motivo de controversia en pacientes con enfermedades pancreáticas. Su uso se ha visto restringido por datos observacionales poscomercialización, recomendaciones cautelares de algunas sociedades científicas y preocupaciones teóricas sobre el riesgo de PA y, en menor medida, de neoplasias pancreáticas^{1,7}. No obstante, estas limitaciones se basan en evidencia de baja calidad y en un riesgo plausible más que en demostraciones concluyentes de daño. En ausencia de una contraindicación universal, su indicación debe basarse en un juicio clínico individualizado, priorizando alternativas en presencia de pancreatitis activa o alta sospecha de enfermedad pancreática^{32,33}. Además, la pérdida de peso y

los efectos gastrointestinales de los agonistas del receptor GLP-1 pueden limitar su uso en personas con DM3 y desnutrición asociada.

Terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas

La PERT consiste en la administración oral de preparados de lipasa, amilasa y proteasa destinados a compensar la pérdida de función exocrina del páncreas. Su objetivo principal es normalizar la digestión y absorción de grasas, hidratos de carbono y proteínas en pacientes con IPE, condición frecuente y considerada como criterio diagnóstico de la DM3. La PERT constituye el tratamiento de elección en la IPE, ya que corrige la esteatorrea, mejora el estado nutricional, reduce los síntomas gastrointestinales y contribuye a la recuperación ponderal.

La dosificación se ajusta fundamentalmente al contenido graso de las comidas y a la gravedad de la insuficiencia exocrina. Las formulaciones disponibles están diseñadas para resistir la acidez gástrica y liberar su contenido enzimático en el intestino delgado a un pH superior a 5,5. En caso de utilizar formulaciones no recubiertas o de abrir las cápsulas, puede ser necesario asociar un inhibidor de la bomba de protones para optimizar su eficacia. Las guías recomiendan iniciar habitualmente con 25 000-50 000 unidades de lipasa por comida principal o tentempié con contenido lipídico, administradas con los primeros bocados y, cuando es posible, repartidas durante la ingesta para favorecer una adecuada mezcla intraluminal. En función de la respuesta clínica, las dosis pueden incrementarse hasta 75 000-100 000 unidades de lipasa por comida. La adecuación del tratamiento se valora mediante la mejoría de los síntomas digestivos, la reducción de la esteatorrea, la recuperación del peso corporal y, cuando está disponible, mediante parámetros objetivos de absorción³⁴⁻³⁶. En España, se dispone de cápsulas con 10 000, 25 000 y 35 000 unidades de lipasa, así como de una formulación granulada no encapsulada. En la [figura 2](#) se muestra un ejemplo de algoritmo práctico de inicio y seguimiento de la terapia con PERT.

Más allá de su papel en el tratamiento de la IPE, la PERT puede desempeñar una función relevante como coadyuvante en el manejo metabólico de la DM3, no como tratamiento hipoglucemiante

directo, sino al mejorar la digestión y absorción de nutrientes y favorecer una ingesta más predecible de macronutrientes. Este efecto puede contribuir a reducir la variabilidad glucémica posprandial, un aspecto especialmente relevante en esta patología, donde la malabsorción condiciona picos y descensos impredecibles de glucosa³⁷. Además, algunos estudios sugieren que la PERT podría modular la secreción de incretinas, enlentecer el vaciamiento gástrico y atenuar la hiperglucemia posprandial. En un ensayo clínico aleatorizado cruzado en adolescentes con fibrosis quística e IPE, la administración de PERT frente a placebo redujo la hiperglucemia posprandial, ralentizó el vaciamiento gástrico y normalizó la secreción de GLP-1 y polipéptido inhibidor gástrico³⁸. De forma concordante, en pacientes con PC e IPE, la sustitución enzimática se asoció a un aumento de la respuesta posprandial de GLP-1 y polipéptido inhibidor gástrico, así como de la secreción de insulina y péptido C, en comparación con la ingesta sin PERT³⁹. No obstante, la evidencia específica sobre el impacto de la PERT en el control glucémico en la DM3 es limitada y heterogénea, basada en estudios pequeños, con poblaciones y etiologías diversas y resultados variables. Además, la adherencia al tratamiento puede ser subóptima, lo que limita su eficacia en la práctica clínica.

Al instaurar la PERT es importante anticipar cambios en la absorción de nutrientes que pueden aumentar la glucemia posprandial y, por tanto, las necesidades de insulina. En estudios observacionales y en vida real se ha descrito que un porcentaje relevante de pacientes con diabetes e IPE precisa aumentar la insulina tras iniciar PERT. Por ello, se recomienda monitorizar estrechamente la glucemia (preferentemente con MCG cuando esté disponible) durante las primeras semanas tras el inicio o ajuste de PERT y corregir de forma precoz las dosis prandiales (y, si procede, la basal) según la respuesta clínica. Desde el punto de vista práctico, los ajustes suelen ser modestos —por ejemplo, incremento de unas pocas UI en los bolos prandiales o en la dosis diaria total— pero deben individualizarse. La falta de control glucémico tras iniciar PERT debe hacer reconsiderar tanto la pauta insulínica como la correcta administración y dosificación de las enzimas⁴⁰.

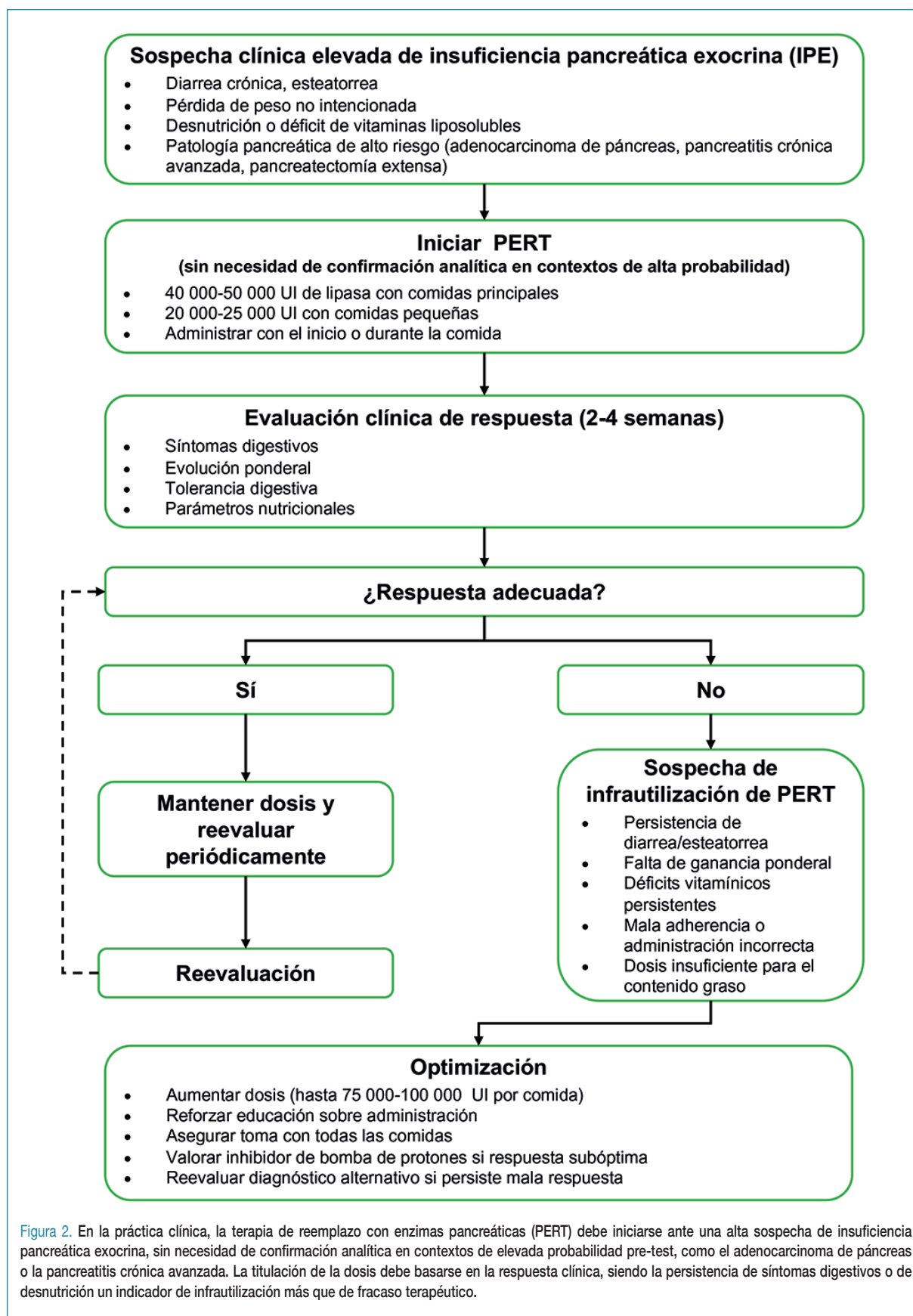


Figura 2. En la práctica clínica, la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (PERT) debe iniciarse ante una alta sospecha de insuficiencia pancreática exocrina, sin necesidad de confirmación analítica en contextos de elevada probabilidad pre-test, como el adenocarcinoma de páncreas o la pancreatitis crónica avanzada. La titulación de la dosis debe basarse en la respuesta clínica, siendo la persistencia de síntomas digestivos o de desnutrición un indicador de infrautilización más que de fracaso terapéutico.

Vitaminas liposolubles y otros micronutrientes

La maldigestión y malabsorción secundarias a la IPE, junto con el ambiente ácido duodenal, la alteración del metabolismo de los ácidos biliares y la disbiosis intestinal, condicionan deficiencias frecuentes de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), así como de micronutrientes esenciales como calcio, magnesio y zinc. En un estudio con 40 pacientes con PC, se encontró deficiencia de vitamina A en el 3 %, vitamina D en el 53 %, vitamina E en el 10 % y vitamina K en el 63 %⁴¹. En otro estudio de 248 pacientes con enfermedades pancreáticas, el 93 % presentaba niveles de 25-OH-D por debajo de 30 ng/mL, el 77,9 % inferiores 20 ng/mL y 32,1 % por debajo de 10 ng/mL⁴². La deficiencia de vitaminas hidrosolubles es menos habitual, aunque se recomienda la determinación de vitamina B12, ácido fólico y tiamina en pacientes con factores de riesgo, como el consumo crónico de alcohol. A pesar de no existir datos sobre la frecuencia óptima de monitorización ni del momento de aparición de las deficiencias en el curso de la enfermedad, se aconseja determinar al menos de forma anual los niveles de vitaminas A, D y E, así como parámetros de coagulación relacionados con la vitamina K⁴³. No se aconseja la suplementación sistemática de vitaminas liposolubles en ausencia de déficit documentado, priorizándose la monitorización y la suplementación dirigida según los resultados analíticos^{44,45}.

La deficiencia de vitamina D y calcio contribuyen a la pérdida de masa ósea. En la PC se ha observado un marcado aumento de osteoporosis en relación con la IPE por la malabsorción de vitaminas D y K, pero parece que también intervienen factores como la disbiosis intestinal, la inflamación crónica pancreática, la alteración en el metabolismo de la glucosa asociado a la DM3 y la ferroptosis⁴⁶. En una revisión y metaanálisis, Duggan *et al.* encontraron una prevalencia de osteoporosis del 23,4 % y de osteopenia del 39,8 % en pacientes con PC⁴⁷. Otro estudio reciente de 2022 donde se midió la densidad mineral ósea de 282 pacientes con PC, reveló que el 56 % de los participantes presentaba algún tipo de alteración ósea, con una prevalencia de osteoporosis del 17 % y de osteopenia del 39 %⁴⁸. Por tanto, algunas guías recomiendan, además de monitorizar al menos anualmente los niveles séricos de 25-OH-D y calcio, la realización de una densito-

metría ósea al diagnóstico de IPE y su repetición cada 1-2 años, especialmente en pacientes con factores de riesgo persistentes o progresivos^{49,50}.

La mayoría de los estudios y recomendaciones clínicas sobre suplementación de vitamina D se basan en el uso de colecalciferol (vitamina D3). No obstante, en contextos de malabsorción de grasas —como la IPE, la colestasis o determinadas cirugías digestivas— existen fundamentos farmacocinéticos para considerar el uso de calcifediol (25-hidroxivitamina D3) como una alternativa potencialmente más eficaz.

El colecalciferol requiere una absorción intestinal dependiente de micelas y sales biliares, y su transporte inicial se realiza fundamentalmente a través de quilomicrones por vía linfática, por lo que su biodisponibilidad puede verse comprometida en situaciones de esteatorrea. En cambio, el calcifediol es una molécula más hidrofílica, se absorbe preferentemente por vía portal y presenta una farmacocinética más predecible, con incrementos más rápidos y lineales de las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D⁵¹.

Aunque los ensayos clínicos que comparan directamente calcifediol y colecalciferol en pacientes con IPE son escasos, diversos estudios en otros síndromes de malabsorción y revisiones farmacológicas sugieren que el calcifediol puede ser más eficaz para corregir el déficit de vitamina D en estos contextos. Por ello, su uso podría considerarse de forma individualizada en pacientes con DM3 e IPE que presentan malabsorción grasa significativa o respuesta insuficiente al colecalciferol oral, siempre con monitorización periódica de los niveles de 25-hidroxivitamina D^{52,53}.

En situaciones de malabsorción grave o persistente, en las que no se alcanzan concentraciones adecuadas a pesar de la suplementación oral optimizada y del ajuste de la PERT, se ha descrito el uso de vitamina D3 por vía intramuscular como estrategia alternativa para sortear la absorción intestinal. Esta aproximación se ha utilizado en pacientes con PC e IPE, mostrando mejoría de los niveles séricos de vitamina D, aunque la evidencia disponible es limitada y procede fundamentalmente de estudios pequeños y series clínicas⁴⁴.

En cuanto al manejo no farmacológico de la enfermedad metabólica ósea, las guías de la *National*

Academy of Medicine, la *Endocrine Society* en Estados Unidos y la propia ADA recomiendan un mínimo de 600-800 UI/día de vitamina D para evitar la deficiencia en adultos, pero reconocen que en poblaciones de riesgo (malabsorción, obesidad, diabetes) pueden requerirse dosis mayores, hasta 2000 UI/día o más, siempre bajo supervisión médica^{54,55}. De hecho, en una revisión reciente se concluye que una dosis diaria de 2000 UI de vitamina D podría considerarse simple, efectiva y segura para prevenir y tratar la deficiencia⁵⁶. En IPE, las dosis requeridas suelen ser incluso mayores, entre 2000 y 7000 UI diarias (o esquemas equivalentes semanales) según un estudio⁴².

Respecto al calcio, la ingesta diaria recomendada en la población adulta general se sitúa entre 1000 y 1200 mg/día, mientras que en pacientes con enfermedad metabólica ósea las guías recomiendan un aporte total de 1200-1500 mg/día, sumando dieta y suplementos si es preciso^{55,57}. La suplementación debe individualizarse según el aporte dietético y el riesgo de hipercalcemia, y se recomienda fraccionar las dosis en tomas no superiores a 500-600 mg para optimizar la absorción.

Cabe destacar que la mayoría de estas recomendaciones derivan de estudios realizados en población general o en pacientes con factores de riesgo diversos, y que actualmente no existen estudios específicos que definan estrategias óptimas de suplementación en pacientes con DM3.

>>ASPECTOS NUTRICIONALES EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 3

La DM3 se asocia a retos nutricionales específicos derivados de la coexistencia de IPE, alteraciones del metabolismo de la glucosa con alta variabilidad glucémica y un riesgo elevado de desnutrición y sarcopenia. A diferencia de otros tipos de diabetes, la DM3 combina mecanismos endocrinos y exocrinos que impactan de forma directa sobre la ingesta, la digestión, la absorción de nutrientes y el estado corporal. Sin embargo, la evidencia científica específica sobre valoración e intervención nutricional en DM3 es limitada, por lo que las recomendaciones actuales se basan en la extrapolación de estudios realizados en diabetes *mellitus*, PC y otras enfermedades pancreáticas con insuficiencia exocrina. En este

contexto, el abordaje nutricional debe centrarse en la detección precoz del riesgo nutricional, la individualización de las medidas dietéticas y la utilización adecuada del soporte nutricional, integrando de forma coordinada el tratamiento exocrino y el control glucémico.

Prevalencia de desnutrición y sarcopenia

La DM3 se asocia a un riesgo elevado de desnutrición relacionada con la enfermedad y de sarcopenia, derivado de la coexistencia de IPE, alteraciones endocrinas, inflamación crónica y un estado catabólico sostenido. Aunque los datos específicos en DM3 son todavía limitados, la evidencia disponible sugiere que la desnutrición en estos pacientes es al menos comparable, y probablemente superior, a la observada en la DM1 y DM2 y en las enfermedades pancreáticas que cursan con IPE.

En una comunicación a un congreso que incluyó una serie española de 33 pacientes con PC, de los cuales el 55 % presentaban DM3, la prevalencia global de desnutrición relacionada con la enfermedad, definida según los criterios del *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM), fue del 27,8 %, mientras que la prevalencia de sarcopenia alcanzó el 30,3 %. En este estudio, la desnutrición fue más frecuente en el subgrupo con DM3 (22,2 %) en comparación con aquellos sin diabetes (6,7 %), lo que sugiere que la presencia de DM3 añade un riesgo nutricional adicional, probablemente en relación con la mayor prevalencia y gravedad de la IPE⁵⁸.

Otros estudios comparativos apoyan esta observación. En una cohorte en la que se evaluaron diversos marcadores nutricionales —índice de masa corporal (IMC), albúmina, colesterol, triglicéridos y vitaminas A, D y E— junto con parámetros de función exocrina (elastasa-1 y quitotripsina), en 468 pacientes con DM1 y DM2 frente a 47 pacientes con DM3, se observó que los pacientes con DM3 presentaban un IMC significativamente menor y concentraciones más bajas de vitaminas A, D y E, lo que pone de manifiesto un mayor grado de compromiso nutricional en esta población⁵⁹.

En la diabetes mellitus en su conjunto, especialmente en la DM2 de larga evolución, la desnutrición es una comorbilidad frecuente y bien

documentada. Un metaanálisis reciente estimó una prevalencia de desnutrición del 33 % (intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,25-0,40) y de riesgo de desnutrición del 44 % (IC 95 %: 0,34-0,54). Los pacientes desnutridos presentaban valores significativamente más bajos de IMC, albúmina, hemoglobina, triglicéridos y colesterol HDL, junto con una tendencia a un peor control glucémico⁶⁰.

De forma paralela, en los últimos años se ha puesto de manifiesto una elevada prevalencia de sarcopenia en pacientes con diabetes, con cifras variables según los criterios diagnósticos empleados. Revisiones sistemáticas y metaanálisis han descrito una prevalencia de sarcopenia en DM2 que oscila entre el 7 % y el 29 %, significativamente superior a la observada en población general⁶¹. Esta prevalencia es aún mayor en personas de edad avanzada: en el estudio multicéntrico español SeDREno, el 54,7 % de los pacientes con DM2 mayores de 70 años presentaban riesgo de sarcopenia, y el 40,7 % cumplían criterios GLIM de desnutrición moderada o grave asociada a sarcopenia⁶². Aunque existen menos datos en DM1, también se ha descrito pérdida de masa y función muscular, con una prevalencia de sarcopenia del 8 % y de dinapenia del 23 % en una cohorte española⁶³. Teniendo en cuenta la prevalencia y el impacto de la pérdida de masa y función muscular en la salud, se están generando consensos para el diagnóstico específico de la sarcopenia en el paciente diabético⁶⁴. En pacientes con IPE, especialmente en el contexto de PC —principal causa de DM3—, el impacto nutricional es aún más acusado. Estudios que aplican criterios GLIM muestran que aproximadamente la mitad de los pacientes con PC presentan desnutrición, con una prevalencia de bajo peso (IMC < 18,5 kg/m²) cercana al 26 % en pacientes ambulatorios⁶⁵. En un estudio multicéntrico con 44 pacientes se observó una prevalencia de desnutrición moderada del 21 % y severa del 42 % según criterios GLIM⁶⁶, mientras que en otra cohorte de 91 pacientes, el riesgo de desnutrición, evaluado mediante la herramienta *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) alcanzó el 31,5 %⁶⁷. Además, en otra serie de 182 pacientes con PC, se describió una prevalencia de sarcopenia del 17 %, asociándose durante el seguimiento a mayor riesgo de hospitalización, mayor estancia media y mayor mortalidad⁶⁸.

La desnutrición en la PC, y por extensión en la DM3, es el resultado de la interacción de múltiples

mecanismos. A la maldigestión y malabsorción secundarias a la IPE se suman la reducción voluntaria de la ingesta por dolor posprandial, náuseas, plenitud precoz o vómitos, el consumo de alcohol y tabaco, y la presencia de comorbilidades digestivas como estenosis duodenales, gastroparesia —especialmente en el contexto de la DM3— y el uso de opioides. Asimismo, la inflamación crónica pancreática, mediada por citocinas como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral α , induce anorexia, incrementa el gasto energético basal y favorece el catabolismo proteico. Este entorno hipercatabólico acelera la pérdida de masa muscular y explica la elevada prevalencia de sarcopenia, incluso en pacientes con IMC normal o elevado. Finalmente, la hipomotilidad intestinal, la reducción de la secreción pancreática con efecto antimicrobiano y las alteraciones anatómicas favorecen el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, cuya prevalencia puede superar el 30 %, contribuyendo adicionalmente a la malabsorción y perpetuando el círculo vicioso de la desnutrición⁶⁵.

Valoración nutricional

Dado que se asume una elevada prevalencia de desnutrición y sarcopenia en la DM3, la valoración nutricional sistemática constituye un elemento central de su manejo. Las guías de la ADA recomiendan el cribado regular del estado nutricional y de la sarcopenia en personas con diabetes, especialmente ante la presencia de pérdida de peso significativa o acelerada, con independencia de su causa⁶⁹. De forma concordante, si se atiende a la principal etiología de la DM3, las guías clínicas señalan que todo paciente con PC debe considerarse de alto riesgo nutricional y proceder a una evaluación nutricional estructurada mediante cribado sistemático⁴³.

El primer paso consiste en la identificación del riesgo de malnutrición mediante herramientas de cribado validadas. En el ámbito hospitalario, se recomiendan escalas como el *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS-2002) o el *MUST*, mientras que en población anciana o ambulatoria resulta especialmente útil el *Mini Nutritional Assessment-Short Form* (MNA-SF). Estas herramientas se basan fundamentalmente en la evolución ponderal, el IMC y los cambios recientes en la ingesta, permitiendo identificar de forma precoz a los pacientes con riesgo nutricional.

En aquellos pacientes en los que el cribado es positivo, el diagnóstico de desnutrición debe confirmarse mediante criterios diagnósticos estandarizados. En la actualidad, los criterios GLIM constituyen la referencia internacional. Estos requieren la presencia de al menos un criterio fenotípico —pérdida de peso no voluntaria, IMC bajo o reducción de la masa muscular— y un criterio etiológico —disminución de la ingesta o asimilación de nutrientes y/o inflamación crónica—⁷⁰. En la DM3, ambos componentes suelen coexistir con frecuencia, dada la combinación de hipofagia, malabsorción secundaria a IPE y un estado inflamatorio persistente.

La evaluación de la sarcopenia reviste especial importancia en la DM3, ya que puede verse agravada por la desnutrición crónica, la inflamación sistémica y el estado catabólico asociado a la enfermedad pancreática subyacente. Aunque no existen herramientas diagnósticas específicas para la DM3, resulta razonable aplicar los criterios propuestos por el *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2), ampliamente validados en otras poblaciones clínicas⁷¹. El diagnóstico se basa en la combinación de fuerza muscular reducida (por ejemplo, mediante dinamometría manual), masa muscular baja (evaluada mediante bioimpedanciometría o densitometría dual de rayos X [DXA]) y deterioro del rendimiento físico, valorado mediante pruebas funcionales como la de velocidad de la marcha o la de levantarse de la silla. Como herramienta de cribado rápido, el cuestionario SARC-F permite identificar pacientes con alto riesgo; una puntuación ≥ 4 puntos debe conducir a una evaluación objetiva más detallada.

Más allá de los parámetros antropométricos clásicos, la valoración nutricional debería incorporar, siempre que sea posible, una evaluación morfofuncional. El uso exclusivo del IMC presenta limitaciones importantes, ya que estos pacientes pueden presentar alteraciones significativas de la composición corporal —especialmente pérdida de masa muscular— incluso con un IMC dentro de la normalidad o elevado. En los últimos años se ha puesto de relieve la utilidad de técnicas de valoración morfofuncional, como la bioimpedanciometría, la DXA, dinamometría o pruebas de imagen (tomografía computarizada, resonancia magnética), para una caracterización más precisa del estado nutricional.

Aunque la evidencia específica en DM3 es limitada, estas herramientas permiten detectar precozmente desnutrición y sarcopenia ocultas y orientar de forma más individualizada la intervención nutricional. En este sentido, la Declaración de Málaga de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) subraya la necesidad de avanzar hacia una valoración nutricional integral basada en criterios morfofuncionales, superando la dependencia exclusiva del IMC y promoviendo un abordaje más preciso y personalizado del paciente⁷². Este enfoque resulta especialmente pertinente en pacientes con patología pancreática y malabsorción, en los que el riesgo de deterioro de la masa y función muscular es elevado.

En conclusión, la integración sistemática en la práctica clínica de la valoración nutricional en la DM3 resulta esencial para guiar de forma adecuada las intervenciones dietéticas, el uso de la PERT y la indicación de la terapia médica nutricional cuando sea necesario.

Medidas dietéticas

En la actualidad, no existen guías dietéticas específicas para la DM3. Por este motivo, las recomendaciones nutricionales se basan en la extrapolación de la evidencia disponible en diabetes *mellitus* insulino dependiente^{69,73,74} y en enfermedades pancreáticas con IPE, fundamentalmente PC⁴³. En este contexto, el objetivo principal del tratamiento dietético no debe ser un control glucémico excesivamente estricto, sino el mantenimiento o la recuperación del estado nutricional, la prevención de la desnutrición y la reducción de la variabilidad glucémica, integrando de forma coordinada las medidas dietéticas, la insulino terapia y la PERT.

Desde el punto de vista energético, se recomienda una dieta normocalórica o hipercalórica, ajustada al estado nutricional y al grado de catabolismo del paciente. A diferencia de otras formas de diabetes, en la DM3 la restricción calórica sistemática no está justificada y puede agravar la pérdida ponderal y la sarcopenia. Como marco general, una dieta de patrón mediterráneo resulta adecuada por su equilibrio nutricional y su aceptabilidad, si bien debe adaptarse de forma individualizada a la tolerancia digestiva y al control metabólico de cada paciente.

El aporte proteico constituye un eje central del tratamiento dietético en la DM3. Se recomienda un consumo elevado de proteínas, al menos de 1,0-1,2 g/kg/día, pudiendo ser necesario un aporte mayor (1,2-1,5 g/kg/día) en presencia de sarcopenia, desnutrición o enfermedad inflamatoria activa, siempre que no existan contraindicaciones. Este enfoque pretende contrarrestar el estado catabólico y preservar la masa muscular, incluso en pacientes con IMC normal o elevado.

En cuanto a los hidratos de carbono, se aconseja priorizar la calidad frente a la cantidad, favoreciendo el consumo de hidratos de carbono complejos, con bajo índice glucémico y ricos en fibra soluble, siempre que la tolerancia digestiva lo permita. El ajuste de la cantidad total de hidratos de carbono debe individualizarse en función del tratamiento con insulina, la variabilidad glucémica y el patrón de ingesta. En este sentido, la educación terapéutica avanzada en diabetes, incluyendo el recuento de hidratos de carbono, resulta especialmente útil en pacientes con DM3.

La ingesta lipídica representa uno de los aspectos diferenciales del abordaje dietético en la DM3. A diferencia de las recomendaciones clásicas en otras patologías digestivas, no se aconseja la restricción sistemática de grasa en la dieta, ya que puede reducir el aporte energético diario, favorecer la pérdida de peso y además no corrige la malabsorción subyacente. En su lugar, la estrategia recomendada consiste en mantener una ingesta adecuada de grasas, priorizando las de mejor perfil nutricional, y ajustar de forma correcta la dosis y el momento de administración de la PERT para optimizar la digestión y absorción. La persistencia de síntomas digestivos o de esteatorrea debe interpretarse, en muchos casos, como un indicador de infrautilización o mal ajuste de la PERT más que como una indicación para modificar la dieta.

El fraccionamiento de la ingesta en varias tomas a lo largo del día constituye otra recomendación práctica relevante. Una dieta distribuida en múltiples comidas facilita el manejo de la insulinoterapia, reduce el riesgo de hipoglucemias, mejora la tolerancia digestiva y favorece una absorción más predecible de los nutrientes en pacientes con IPE. Esta estrategia resulta especialmente útil en pacientes con elevada variabilidad glucémica o con antecedentes de hipoglucemias recurrentes.

En relación con los micronutrientes, la dieta debe garantizar un aporte adecuado de vitaminas y minerales, teniendo en cuenta el riesgo aumentado de deficiencias asociado a la malabsorción previa. En fibrosis quística, la suplementación sistemática de vitaminas liposolubles forma parte del manejo estándar de los pacientes con IPE, independientemente de la presencia de déficit analítico inicial. Esta recomendación se basa en la elevada prevalencia y precocidad de las deficiencias vitamínicas, su persistencia incluso tras el inicio de la PERT, y la evidencia procedente de cohortes amplias y ensayos clínicos que demuestran beneficios clínicos de la suplementación a largo plazo⁷⁵. En contraste, en otras causas más frecuentes de IPE, como la PC, la evidencia disponible no apoya de forma consistente la suplementación sistemática de vitaminas liposolubles en todos los pacientes. Aunque las deficiencias vitamínicas son frecuentes, su prevalencia es más variable y depende del grado de malabsorción, del control con PERT y del estado nutricional global. Por este motivo, las guías clínicas recomiendan una estrategia basada en la monitorización periódica de los niveles de vitaminas liposolubles y la suplementación dirigida en caso de déficit documentado⁴³. Esta diferencia en las recomendaciones no responde tanto a divergencias fisiopatológicas como a la distinta solidez de la evidencia científica disponible.

En conjunto, el tratamiento dietético de la DM3 debe entenderse como un proceso dinámico e individualizado, que requiere reevaluaciones periódicas y un equipo multidisciplinar. La integración de la dieta con la PERT y el tratamiento insulínico constituye la clave para optimizar el estado nutricional, reducir la variabilidad glucémica y mejorar la calidad de vida en estos pacientes. En la [tabla II](#) se resumen los aspectos dietéticos esenciales en la DM3, y las principales diferencias respecto al abordaje en la DM2.

Terapia médica nutricional

En pacientes con DM3, la indicación de terapia médica nutricional artificial debe seguir los criterios generales, teniendo en cuenta el elevado riesgo de desnutrición, la frecuente IPE y la elevada variabilidad glucémica. El soporte nutricional puede ser necesario cuando la ingesta oral es insuficiente para cubrir los requerimientos energéticos y proteicos, cuando existe malabsorción

TABLA II. ASPECTOS DIETÉTICOS CLAVE EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 3 Y DIFERENCIAS RESPECTO A LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Aspecto dietético	Diabetes mellitus tipo 3	Diabetes mellitus tipo 2
Objetivo principal	Mantener o recuperar el estado nutricional y reducir la variabilidad glucémica.	Control glucémico y reducción del riesgo cardiovascular.
Prioridad clínica	Prevención y tratamiento de la desnutrición y la sarcopenia.	Pérdida ponderal o mantenimiento del peso.
Aporte energético	Normocalórico o hipercalórico según el estado nutricional.	Hipocalórico en caso de sobrepeso u obesidad.
Patrón dietético	Dieta de patrón mediterráneo, adaptada a la tolerancia digestiva.	Dieta de patrón mediterráneo u otros patrones cardioprotectores.
Fraccionamiento de la ingesta	Recomendado (múltiples tomas al día) para mejorar la tolerancia y reducir el riesgo de hipoglucemias.	No imprescindible; individualizado.
Hidratos de carbono	Ajuste individualizado; énfasis en la regularidad de las ingestas y la coordinación con insulino terapia y PERT.	Control cuantitativo y cualitativo; énfasis en índice y carga glucémica.
Aporte proteico	Elevado ($\geq 1,0$ - $1,2$ g/kg/día; superior en presencia de sarcopenia).	Estándar ($\approx 0,8$ - $1,0$ g/kg/día), salvo situaciones especiales.
Lípidos	No restringir sistemáticamente; optimizar la absorción mediante ajuste de la PERT.	Limitación de grasas saturadas; énfasis en grasas insaturadas.
Vitaminas liposolubles	Monitorización sistemática y suplementación dirigida.	No monitorización ni suplementación sistemática.
Enfoque global	Individualizado, flexible y centrado en el estado nutricional.	Más estandarizado y centrado en riesgo cardiovascular.

PERT: terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas.

significativa o en situaciones de enfermedad aguda, complicaciones digestivas o perioperatorias⁷⁶. Siempre que sea posible, debe priorizarse la vía oral o enteral frente a la parenteral, integrando de forma coordinada la nutrición, la insulino terapia y la PERT.

Suplementos nutricionales orales y nutrición enteral

Los suplementos nutricionales orales constituyen la primera opción de soporte cuando la ingesta oral es insuficiente, especialmente en pacientes con pérdida de peso, desnutrición o sarcopenia. Un reto a la hora del manejo de los pacientes desnutridos con DM3 es qué tipo de suplemento nutricional oral elegir. No existen estudios que comparen las diferentes fórmulas poliméricas, oligoméricas y específicas para hiperglucemia en DM3, por lo que las recomen-

daciones se basan en estudios en DM1 y DM2, en estudios con IPE (con o sin diabetes) y consensos de expertos^{43,77,78}.

Los suplementos poliméricos hipercalóricos-hiperproteicos son la primera opción en la mayoría de los pacientes con ingesta insuficiente, con IPE adecuadamente sustituida con PERT y con glucemias aceptablemente controladas. En caso de que el control glucémico sea prioritario y se busque reducir picos posprandiales, se pueden plantear fórmulas específicas para hiperglucemia, con menor contenido en carbohidratos y más fibra. Por último, se pueden considerar las fórmulas oligoméricas si hay intolerancia digestiva persistente a fórmulas poliméricas a pesar de PERT, o en casos de IPE severa con malabsorción refractaria porque pueden mejorar la absorción y reducir los síntomas. En estos pacientes, la PERT es el factor determinante del éxito nutricional, no

tanto la fórmula empleada, por lo que se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de tiempo de la PERT antes de cambiar de fórmula. Es importante recordar que la toma de suplementos nutricionales orales, especialmente para los específicos para hiperglucemia, deben acompañarse de la toma de 25 000-50 000 UI de lipasa, con excepción de los oligoméricos. En la [tabla III](#) se resumen los posibles pros y contras del uso de diferentes fórmulas en pacientes con DM3.

Administración de la PERT en pacientes con nutrición enteral

Cuando la vía oral no es posible o resulta insuficiente, la nutrición enteral es la opción de elección. La correcta administración de la PERT en pacientes con sonda nasointestinal u ostomías representa uno de los principales retos prácticos en el manejo nutricional de la DM3. La eficacia de la PERT depende de su adecuada liberación intraluminal y de una correcta mezcla con el quimo; una administración incorrecta puede tra-

ducirse en persistencia de malabsorción, esteatorrea y fracaso del soporte nutricional, incluso cuando el aporte energético es aparentemente adecuado.

Las formulaciones habituales de PERT consisten en microgránulos (encapsulados o no) con recubrimiento entérico. Aunque la cápsula puede abrirse, los microgránulos nunca deben triturarse, ya que su recubrimiento entérico individual es esencial para proteger la lipasa del pH gástrico; su alteración reduce de forma significativa la eficacia del tratamiento. En pacientes con sonda nasogástrica o nasoyeyunal, la apertura de las cápsulas y la suspensión de los microgránulos en agua puede resultar técnicamente compleja, con riesgo de obstrucción de la sonda e infradosificación. En la práctica clínica, se recomienda abrir las cápsulas y suspender cuidadosamente los microgránulos en un medio ácido (por ejemplo, puré de manzana o zumo ácido) cuando la vía de administración lo permita, utilizando sondas de calibre adecuado (preferentemente ≥ 10 -12 Fr). La administración debe realizarse de

TABLA III. PROS Y CONTRAS DEL USO DE DIFERENTES FÓRMULAS NUTRICIONALES EN DIABETES MELLITUS TIPO 3

Tipo de fórmula	Pros	Contras
Polimérica hipercalórica-hiperproteica estándar	– Amplia experiencia clínica y disponibilidad. – Menor coste. – Adecuadas como primera línea según ESPEN / ASPEN. – Buen aporte energético y proteico. – Bien toleradas si la PERT está correctamente ajustada. – Disponibles en múltiples formatos (oral y enteral).	– Mayor carga glucémica. – Riesgo de hiperglucemia posprandial si no se ajusta insulina. – El contenido graso puede empeorar diarrea / esteatorrea si la PERT es insuficiente. – No optimizadas específicamente para el control glucémico.
Fórmulas específicas para hiperglucemia	– Mejor control de la glucemia posprandial. – Menor variabilidad glucémica. – Pueden reducir requerimientos de insulina. – Perfil lipídico más favorable (↑ grasas monoinsaturadas). – Útiles en pacientes con hiperglucemia lábil. – Pueden ser normo o hiperproteicas.	– Coste más elevado. – Evidencia indirecta en DM3 (extrapolada de DM1 / DM2). – No corrigen la malabsorción grasa por sí mismas.
Fórmulas oligoméricas	– Mejor tolerancia digestiva en casos seleccionados. – Útiles en malabsorción grave, diarrea refractaria o intolerancia a fórmulas estándar. – Mayor porcentaje de MCT.	– Muy elevado coste. – Mayor osmolaridad (riesgo de diarrea osmótica). – No mejoran el control glucémico frente a fórmulas estándar o específicas. – No necesarias si la PERT está bien optimizada.

ASPEN: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; DM1: diabetes tipo 1; DM2: diabetes tipo 2; DM3: diabetes tipo 3; ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition; MCT: triglicéridos de cadena media; PERT: terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas.

forma lenta, seguida de un lavado cuidadoso de la sonda para minimizar el riesgo de obstrucción. En pacientes con nutrición enteral continua, la PERT debe administrarse de forma fraccionada a lo largo del día, aunque no existe un protocolo estandarizado y la estrategia debe individualizarse según la respuesta clínica⁷⁹. La persistencia de síntomas digestivos o la falta de respuesta nutricional deben hacer sospechar una administración inadecuada del fármaco y conducir a una revisión detallada de la técnica, antes de plantear el cambio de fórmula nutricional.

Nutrición parenteral

En pacientes que requieran nutrición parenteral (NP), el manejo de la hiperglucemia se asume similar al resto de personas con diabetes, teniendo en cuenta que la diabetes per se no modifica de forma obligada los requerimientos energéticos o proteicos en NP: se calculan según el estado nutricional, el estrés catabólico y las comorbilidades. Las opciones de insulinoterapia en la hiperglucemia asociada a la NP se basan en consensos de expertos, existiendo varias estrategias según la situación clínica del paciente (perfusión de insulina intravenosa, adición de insulina en la bolsa de NP, insulina subcutánea o una combinación de las dos últimas). Por otro lado, formulación de la NP puede modularse con menor aporte de hidratos de carbono si el control glucémico es problemático, pero los requerimientos proteicos suelen mantenerse o aumentarse en fases catabólicas independientemente de la diabetes. Por último, en pacientes con DM3 puede existir mayor riesgo de hipoglucemia si la NP se interrumpe súbitamente⁸⁰.

>>CONCLUSIONES

En conjunto, la DM3 se define por la coexistencia paradójica de hiperglucemia e hipoglucemia, malabsorción de nutrientes y elevada variabilidad glucémica, configurando un perfil metabólico profundamente inestable y claramente diferenciado del observado en la DM1 y DM2. Uno de los principales problemas en la práctica clínica es su infradiagnóstico o clasificación errónea como DM2, lo que conlleva un abordaje terapéutico incompleto y la omisión de intervenciones nutricionales fundamentales. Cuando la DM3 no es reconocida, condiciones clínicas rele-

vantes y potencialmente reversibles —como la malabsorción de grasas y la deficiencia de vitaminas liposolubles, especialmente vitamina D— permanecen infradiagnosticadas y, en consecuencia, sin tratamiento adecuado.

Desde el punto de vista nutricional, la DM3 debe considerarse una situación de alto riesgo. La valoración nutricional sistemática, que incluya cribado precoz, aplicación de criterios diagnósticos como GLIM y evaluación específica de la sarcopenia, resulta esencial y debería integrarse de forma rutinaria en el manejo de estos pacientes. En este contexto, la PERT representa un pilar fundamental del tratamiento nutricional en la DM3 asociada a insuficiencia pancreática exocrina. En muchos casos, la persistencia de síntomas digestivos o de desnutrición refleja una infrautilización o un ajuste inadecuado de la PERT, más que la necesidad de restricciones dietéticas adicionales.

El equilibrio entre el control metabólico y el estado nutricional es especialmente complejo en la DM3. Por un lado, la diabetes suele ser insulino dependiente, con déficit avanzado de insulina y glucagón, lo que obliga al uso de regímenes intensivos de insulinoterapia para prevenir la hiperglucemia. Por otro lado, la mayor sensibilidad periférica a la insulina y la deficiencia de glucagón incrementan de forma significativa el riesgo de hipoglucemias, lo que exige monitorización continua de glucosa y educación terapéutica avanzada, incluyendo el conteo de hidratos de carbono y el manejo de hipoglucemias graves, para reducir la elevada variabilidad glucémica.

En conclusión, el reconocimiento correcto de la DM3 es un paso imprescindible para implementar un abordaje nutricional eficaz. Identificar esta entidad permite tratar de forma dirigida la IPE, prevenir y corregir la desnutrición y las deficiencias de micronutrientes, y mejorar tanto el control metabólico como la calidad de vida de los pacientes. La nutrición no debe considerarse un aspecto secundario del tratamiento, sino un componente central y estructural en el manejo integral de la DM3, especialmente en un contexto de evidencia limitada, donde la valoración clínica experta y la individualización del tratamiento resultan determinantes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no presentan ningún conflicto de interés en la elaboración de este artículo.

>> BIBLIOGRAFÍA

1. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):226-37. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
2. Schadewaldt H. The history of diabetes mellitus. En: Von Engelhardt D, editor. *Diabetes: its medical and cultural history*. Berlin: Springer; 1989. p. 57-79. DOI: 10.1007/978-3-642-48364-6_5.
3. Solis-Herrera C, Triplitt C, Reasner C, et al. Classification of diabetes mellitus. En: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Actualizado 24/92/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/>.
4. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG. PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol*. 2013;13(4):336-42. DOI: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
5. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7276-81. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7276.
6. Pantea-Stoian A, Ditu G, Diclescu M, et al. Pancreatogenic type 3C diabetes. *J Mind Med Sci*. 2018;5:270-7. DOI: 10.22543/7674.52.P270277.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S27-49. DOI: 10.2337/dc25-S002.
8. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>.
9. Vonderau JS, Desai CS. Type 3c: understanding pancreatogenic diabetes. *JAAPA*. 2022;35(11):20-4. DOI: 10.1097/01.JAA.0000885140.47709.6f.
10. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2017;40:1486-93. DOI: 10.2337/dc17-0542.
11. Cho J, Scragg R, Pandol SJ, et al. Antidiabetic medications and mortality risk in individuals with pancreatic cancer-related diabetes and postpancreatitis diabetes: a nationwide cohort study. *Diabetes Care*. 2019;42:1675-83. DOI: 10.2337/dc19-0145.
12. Zhu X, Liu D, Wei Q, et al. New-onset diabetes mellitus after chronic pancreatitis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2019;48:868-75. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001359.
13. Meier JJ, Breuer TKG, Bonadonna RC, et al. Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans. *Diabetologia*. 2012;55:1346-54. DOI: 10.1007/s00125-012-2466-8.
14. Bejjani J, Papachristou GI, Dungan K, et al. Incident diabetes following acute pancreatitis in a multicenter prospective observational cohort. *Pancreatol*. 2023;23(8):900-3. DOI: 10.1016/j.pan.2023.10.009.
15. Zahariev OJ, Bunduc S, Kovács A, et al. Risk factors for diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2024;10:1257222. DOI: 10.3389/fmed.2023.1257222.
16. Tu X, Liu Q, Chen L, et al. Number of recurrences is significantly associated with post-acute pancreatitis diabetes mellitus in hypertriglyceridemic acute pancreatitis. *Lipids Health Dis*. 2023;22:82. DOI: 10.1186/s12944-023-01840-0.
17. Hamad A, Hyer JM, Thayaparan V, et al. Pancreatogenic diabetes after partial pancreatectomy: a common and understudied cause of morbidity. *J Am Coll Surg*. 2022;235(6):838-45. DOI: 10.1097/XCS.0000000000000360.
18. Beger HG, Poch B, Mayer B, Siech M. New onset of diabetes and pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy for benign and malignant tumors: a systematic review and meta-analysis of long-term results. *Ann Surg*. 2018;267(2):259-70. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002422.
19. De Bruijn KM, Van Eijck CH. New-onset diabetes after distal pancreatectomy: a systematic review. *Ann Surg*. 2015;261(5):854-61. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000819.
20. Wu L, Nahm CB, Jamieson NB, et al. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(5):396-406.
21. Lee JS, Sohn M, Kim K, Yoon YS, Lim S. Glucose Regulation after Partial Pancreatectomy: A Comparison of Pancreaticoduodenectomy and Distal Pancreatectomy in the Short and Long Term. *Diabetes Metab J*. 2023;47(5):703-14. DOI: 10.4093/dmj.2022.0205.
22. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes*. 2017;66(5):1103-10. DOI: 10.2337/db16-1477.
23. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008;134(4):981-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.039.
24. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, De Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(2):504-11. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.007.

25. Rickels MR, Norris AW, Hull RL. A tale of two pancreases: exocrine pathology and endocrine dysfunction. *Diabetologia*. 2020;63(10):2030-9. DOI: 10.1007/s00125-020-05210-8.
26. Goodarzi MO, Petrov MS. Diabetes of the Exocrine Pancreas: Implications for Pharmacological Management. *Drugs*. 2023;83(12):1077-90. DOI: 10.1007/s40265-023-01913-5.
27. Lee VTY, Poynten A, Depczynski B. Continuous glucose monitoring to assess glucose variability in type 3c diabetes. *Diabet Med*. 2022;39(8):e14882. DOI: 10.1111/dme.14882.
28. Zhao T, Fu Y, Zhang T, et al. Diabetes management in patients undergoing total pancreatectomy: A single center cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1097139. DOI: 10.3389/fendo.2023.1097139.
29. Lund-Jacobsen T, Emtekjær S, Storkholm JH, et al. Continuous glucose monitoring added to a standardised insulin protocol following total pancreatectomy. *Dan Med J*. 2025;72(11):A05250362. DOI: 10.61409/A05250362.
30. Choi YJ, Jeon SM, Yu, S, et al. Accuracy and feasibility of continuous glucose monitoring system in pancreatectomy patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2025;410:32. DOI: 10.1007/s00423-024-03601-8.
31. Davidsen L, Cichosz SL, Stæhr PB, et al. Efficacy and safety of continuous glucose monitoring on glycaemic control in patients with chronic pancreatitis and insulin-treated diabetes: A randomised, open-label, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(6):3379-88. DOI: 10.1111/dom.16356.
32. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumours. *Diabetes*. 2013;62(7):2595-604. DOI: 10.2337/db12-1686.
33. Viggers R, Jensen MH, Laursen HVB, Drewes AM, Vestergaard P, Olesen SS. Glucose-Lowering Therapy in Patients With Postpancreatitis Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2045-52. DOI: 10.2337/dc21-0333.
34. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 2:12-6. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06578.x.
35. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2276-86. DOI: 10.1038/ajg.2010.201.
36. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust*. 2010;193(8):461-7. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb04033.x.
37. De la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, et al. NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(8):1354-5. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312529.
38. Perano SJ, Couper JJ, Horowitz M, et al. Pancreatic enzyme supplementation improves the incretin hormone response and attenuates postprandial glycemia in adolescents with cystic fibrosis: a randomized crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2486-93. DOI: 10.1210/jc.2013-4417.
39. Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(1):E324-30. DOI: 10.1152/ajpendo.00059.2006.
40. Alexandre-Heymann L, Yaker F, Lassen PB, Dubois-Laforgue D, Larger E. Pancreatic enzyme replacement therapy in subjects with exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus: a real-life, case-control study. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):39. DOI: 10.1186/s13098-024-01265-4.
41. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13(3):238-42. DOI: 10.1016/j.pan.2013.02.008.
42. Klapdor S, Richter E, Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res*. 2012;32(5):1991-8.
43. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2024;43(2):395-412. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.019.
44. Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(3):348-54. DOI: 10.1177/0884533614528361.
45. Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016;16(6):988-94. DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.008.
46. Wang T, Xiong K, He Y, et al. Chronic pancreatitis-associated metabolic bone diseases: epidemiology, mechanisms, and clinical advances. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2024;326(6):E856-68. DOI: 10.1152/ajpendo.00113.2024.
47. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):219-28. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.016.
48. Hart PA, Yadav D, Li L, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). High Prevalence of Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Cross-sectional Analysis From the PROCEED Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(9):2005-13. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.09.026.

49. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023;165(5):1292-301. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.
50. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S59-S85. DOI: 10.2337/dc25-S004.
51. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1697-711. DOI: 10.1007/s00198-018-4520-y.
52. Sitrin MD, Bengoa JM. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in chronic cholestatic liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1987;46(6):1011-5. DOI: 10.1093/ajcn/46.6.1011.
53. Bouillon R, Quesada Gomez JM. Comparison of calcifediol with vitamin D for prevention or cure of vitamin D deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023;228:106248. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2023.106248.
54. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-47. DOI: 10.1210/clinem/dgae290. Fe de erratas en: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(3):e916. DOI: 10.1210/clinem/dgae854. Fe de erratas en: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(8):e2810. DOI: 10.1210/clinem/dgaf310.
55. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8. DOI: 10.1210/jc.2010-2704.
56. Pludowski P, Grant WB, Karras SN, Zittermann A, Pilz S. Vitamin D Supplementation: A Review of the Evidence Arguing for a Daily Dose of 2000 International Units (50 µg) of Vitamin D for Adults in the General Population. *Nutrients*. 2024;16(3):391. DOI: 10.3390/nu16030391.
57. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract*. 2020;26(Suppl 1):1-46. DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
58. García Torres J, Zugasti Murillo A, Bolado Concejo F, et al. P-105 - Valoración nutricional y funcional en pacientes con pancreatitis crónica con y sin diabetes pancreopriva. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021;68(EspecCong 1):157.
59. Alexandre-Heymann L, Lemoine AY, Nakib S, Kapel N, Ledoux S, Larger E. Nutritional markers in patients with diabetes and pancreatic exocrine failure. *Acta Diabetol*. 2019;56(6):651-8. DOI: 10.1007/s00592-019-01294-w.
60. Zhang T, Qin J, Guo J, et al. Prevalence and influencing factors of malnutrition in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2024;16(10):e13610. DOI: 10.1111/1753-0407.13610.
61. Abad-González ÁL, Veses S, Argente Pla M, et al. Medical Nutrition Therapy and Physical Exercise for Acute and Chronic Hyperglycemic Patients with Sarcopenia. *Nutrients*. 2025;17(3):499. DOI: 10.3390/nu17030499.
62. Ortezo Toro JJ. Diabetes and Sarcopenia: Unraveling the Metabolic Crossroads of Muscle Loss and Glycemic Dysregulation. *Endocrines*. 2025;6(3): 47. DOI: 10.3390/endocrines6030047.
63. Andreo-López MC, Zarco-Martín MT, Contreras-Bolívar V, Fernández-Soto ML. Prevalence of Sarcopenia and Dynapenia and Related Clinical Outcomes in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2023;15(23):4914. DOI: 10.3390/nu15234914.
64. De Luis Román D, Gómez JC, García-Almeida JM, et al. Diabetic Sarcopenia. A proposed muscle screening protocol in people with diabetes: Expert document. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(4):651-61. DOI: 10.1007/s11154-023-09871-9.
65. Bruni A, Colecchia L, Dell'Anna G, et al. Nutritional Management in Chronic Pancreatitis: From Exocrine Pancreatic Insufficiency to Precision Therapy. *Nutrients*. 2025;17(17):2720. DOI: 10.3390/nu17172720.
66. Wiese ML, Gärtner S, Von Essen N, et al. Malnutrition Is Highly Prevalent in Patients With Chronic Pancreatitis and Characterized by Loss of Skeletal Muscle Mass but Absence of Impaired Physical Function. *Front Nutr*. 2022;9:889489. DOI: 10.3389/fnut.2022.889489.
67. Min M, Patel B, Han S, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas*. 2018;47(8):1015-8. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001137.
68. Olesen SS, Büyüksulu A, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2019;19(2):245-51. DOI: 10.1016/j.pan.2019.01.006.
69. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S86-S127. DOI: 10.2337/dc25-S005. Fe de erratas en: *Diabetes Care*. 2025;48(4):665. DOI: 10.2337/dc25-er04a.
70. Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(1):32-40. DOI: 10.1002/jpen.1440.
71. Galeano Fernández TF, Carretero-Gómez J, Vidal-Ríos AS, et al. Impacto de la diabetes, la desnutrición y la sarcopenia en el pronóstico de los pacientes hospitalizados en Medicina Interna. *Rev Clin Esp*. 2023;223(9):523-31. DOI: 10.1016/j.rce.2023.07.005.

72. Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE). Declaración de Málaga sobre la composición corporal y la valoración morfofuncional. Málaga; 24 de abril de 2025. Documento de consenso.
73. Reynolds A, Mitri J. Dietary Advice For Individuals with Diabetes [consultado 29/04/2024]. En: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279012>.
74. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(6):965-85. DOI: 10.1007/s00125-023-05894-8.
75. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2024;43(2):413-45. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
76. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.
77. Phillips ME, Berry & Gettle LS. Pancreatic Exocrine Insufficiency and Enteral Feeding: A practical guide with Case Studies. [Internet] *Pract Gastroenterol*. 2018 [consultado 02/01/2026];42(11):62-74. Disponible en: <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2018/11/Pancreatic-Insufficiency-November-18.pdf>.
78. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2267-79. DOI: 10.2337/diacare.28.9.2267.
79. Ferrie S, Graham C, Hoyle M. Pancreatic enzyme supplementation for patients receiving enteral feeds. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(3):349-51. DOI: 10.1177/0884533611405537.
80. Polavarapu P, Pachigolla S, Drincic A. Glycemic Management of Hospitalized Patients Receiving Nutrition Support. *Diabetes Spectr*. 2022;35(4):427-39. DOI: 10.2337/dsi22-0010.