UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

VALUTAZIONE DELLA FORZA MUSCOLARE DEL PAZIENTE DIABETICO IN TRATTAMENTO CON SGLT2 INIBITORI E GLP-1 RA

Relatore: Chiar.mo
Prof. Riccardo Sarzani

Correlatore: Chiar.mo
Prof. Francesco Spannella

Tesi di laurea di:
Carlo Pompignoli

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

A mio padre,
con la speranza che tu sia fiero di me.

INDICE

1. DIABETE MELLITO 1
1.1 Introduzione 1
1.2 Definizione e classificazione 1
1.3 Criteri diagnostici 3
1.4 Epidemiologia 4
1.5 Fisiopatologia del diabete mellito di tipo 2 6
1.6 Le complicanze croniche del diabete mellito 8
1.6.1 Complicanze macrovascolari 8
1.6.2 Complicanze microvascolari 8
1.7 Sarcopenia e obesità sarcopenica 9
1.7.1 Definizione e inquadramento diagnostico 9
1.7.2 Diabete mellito e sarcopenia: compromissione della massa e della forza muscolare 12
1.8 Le nuove frontiere terapeutiche: SGLT2 inibitori e agonisti del recettore del GLP-1 14
1.8.1 Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) 15
1.8.2 Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) 16
1.8.3 Tirzepatide: un doppio agonista dei recettori GIP e GLP-1 17
1.8.4 Il rischio di sarcopenia correlato alla terapia con SGLT2i, GLP-1 RA e tirzepatide nel paziente anziano con diabete di lunga durata 18
1.8.5 Strategie di prevenzione della sarcopenia nel paziente anziano con diabete di lunga durata 22

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO 25

3. MATERIALI E METODI 26
3.1 Strumenti e metodiche di valutazione utilizzati 26
3.1.1 Metro a nastro per la misurazione della circonferenza addominale 26
3.1.2 Dinamometro per il test della forza di prensione (handgrip test) 26
3.1.3 Analizzatore multifrequenza della composizione corporea Tanita MC-180MA 27
3.2 Disegno dello studio e popolazione 28
3.3 Procedura operativa 29
3.4 Analisi statistica 30

4. RISULTATI 31
4.1 Popolazione dello studio 31
4.2 Variazioni tra T0 e il follow-up 32
4.3 Differenze in base alla terapia 34
4.4 Correlazioni tra variazione della forza e composizione corporea 34
4.5 Analisi stratificata per età nel sottogruppo SGLT2i 37
4.6 Discussione 37
4.7 Conclusioni 41

5. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA 42

1. DIABETE MELLITO

1.1 Introduzione

Inquadramento nosografico, epidemiologico, fisiopatologico e terapeutico del diabete mellito, come premessa allo studio della forza muscolare e della composizione corporea nel paziente con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con inibitori SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP-1.

1.2 Definizione e classificazione

Il diabete mellito è un gruppo eterogeneo di malattie metaboliche accomunate da uno stato di iperglicemia cronica, conseguente a un difetto della secrezione insulinica, dell'azione dell'insulina sui tessuti bersaglio, o di entrambe. L'iperglicemia persistente determina, nel tempo, alterazioni funzionali e strutturali a carico di diversi organi e apparati, in particolare occhio, rene, sistema nervoso periferico e autonomico, cuore e vasi sanguigni, ed è oggi riconosciuta come una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello mondiale.[1]

La classificazione attualmente adottata dall'American Diabetes Association (ADA) e recepita dalle principali società scientifiche internazionali, inclusa la European Association for the Study of Diabetes (EASD), distingue quattro categorie eziopatogenetiche principali:

- **Diabete mellito di tipo 1**, dovuto alla distruzione autoimmune (o, più raramente, idiopatica) delle beta-cellule pancreatiche, con conseguente deficit assoluto di insulina. Rappresenta circa il 5-10% dei casi complessivi ed esordisce tipicamente in età pediatrica o giovanile, sebbene forme a esordio tardivo (LADA, *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) siano descritte anche nell'adulto.
- **Diabete mellito di tipo 2**, la forma di gran lunga prevalente (oltre il 90% dei casi), caratterizzata da un grado variabile di insulino-resistenza periferica associato a un deficit relativo, progressivamente ingravescente, della secrezione insulinica. Si associa tipicamente a sovrappeso/obesità, sedentarietà ed età avanzata, pur essendo in costante aumento anche in età giovanile.

- **Diabete mellito gestazionale**, diagnosticato per la prima volta nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, in assenza di un diabete manifesto preesistente.
- **Forme specifiche di diabete dovute ad altre cause**, tra cui le sindromi di diabete monogenico (come il MODY, *Maturity Onset Diabetes of the Young*, e il diabete neonatale), le malattie del pancreas esocrino (pancreatite cronica, fibrosi cistica, emocromatosi, interventi di pancreasectomia), le endocrinopatie (sindrome di Cushing, acromegalia, feocromocitoma), e le forme indotte da farmaci o sostanze chimiche (glucocorticoidi, antipsicotici atipici, terapia antiretrovirale, immunosoppressori post-trapianto).[1]

Il diabete mellito di tipo 1 e il diabete mellito di tipo 2, pur condividendo l'esito comune dell'iperglicemia cronica, differiscono in maniera sostanziale per eziologia, età di esordio, presentazione clinica e approccio terapeutico. Il diabete di tipo 1 origina da un processo autoimmune che porta alla distruzione pressoché completa della massa beta-cellulare, con conseguente carenza assoluta di insulina endogena: i pazienti richiedono pertanto terapia insulinica sostitutiva fin dalla diagnosi, sono generalmente normopeso o magri all'esordio e presentano un rischio elevato di chetoacidosi diabetica in assenza di trattamento. Il diabete di tipo 2, al contrario, si sviluppa gradualmente nell'arco di anni, spesso in un contesto di sovrappeso o obesità viscerale, sindrome metabolica e familiarità positiva; la secrezione insulinica endogena è preservata, almeno nelle fasi iniziali, e il quadro clinico è dominato dall'insulino-resistenza, per cui l'approccio terapeutico iniziale privilegia le modifiche dello stile di vita e gli ipoglicemizzanti orali o iniettivi non insulinici, riservando l'insulina alle fasi più avanzate di malattia.

1.3 Criteri diagnostici

La diagnosi di diabete mellito si basa su parametri di laboratorio standardizzati, periodicamente aggiornati dalle linee guida ADA. Sono attualmente considerati diagnostici per diabete uno qualsiasi dei seguenti criteri, confermato da un secondo test, preferibilmente dello stesso tipo, o in alternativa, la presenza di iperglicemia inequivocabile (nel qual caso è sufficiente una singola determinazione biochimica).[1]

Tabella 1 — Criteri diagnostici per il diabete mellito (ADA 2026)

Parametro	Valore soglia	Note
Glicemia plasmatica a digiuno (FPG)	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)	Digiuno da almeno 8 ore
Glicemia a 2 ore da OGTT	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	Carico orale di 75 g di glucosio anidro
Emoglobina glicata (HbA1c)	≥ 6,5% (48 mmol/mol)	Metodica standardizzata NGSP/IFCC
Glicemia plasmatica random	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	In presenza di sintomi classici di iperglicemia

Accanto alle categorie diagnostiche di diabete conclamato, le linee guida definiscono condizioni di alterata omeostasi glicemica, comunemente indicate come “prediabete”, che identificano soggetti a elevato rischio di progressione verso il diabete manifesto e a rischio cardiovascolare aumentato: l’alterata glicemia a digiuno (*Impaired Fasting Glucose*, IFG: FPG 100-125 mg/dL), la ridotta tolleranza al glucosio (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT: glicemia a 2 h da OGTT 140-199 mg/dL) e un valore di HbA1c compreso tra 5,7% e 6,4%.[1]

1.4 Epidemiologia

Il diabete mellito rappresenta una delle maggiori emergenze sanitarie globali del ventunesimo secolo. Secondo i dati più recenti dell'International Diabetes Federation (IDF Diabetes Atlas, 11ª edizione, 2025), nel 2024 circa **589 milioni di adulti** tra i 20 e i 79 anni convivevano con il diabete a livello mondiale, un dato destinato a salire fino a **853 milioni** entro il 2050 se le tendenze attuali si confermeranno. Circa il 43% dei casi (oltre 250 milioni di persone) resta a tutt'oggi non diagnosticato, soprattutto nei paesi a basso e medio reddito. Nello stesso anno il diabete è stato responsabile di oltre 3,4 milioni di decessi tra i 20 e i 79 anni, mentre la spesa sanitaria globale direttamente attribuibile alla malattia ha superato per la prima volta il trilione di dollari. Il diabete di tipo 2 costituisce la quota largamente predominante di questo carico epidemiologico, a fronte di circa 9,5 milioni di persone con diabete di tipo 1 stimate nello stesso anno.[2]

Un dato di particolare rilevanza ai fini del presente lavoro riguarda specificamente la popolazione anziana, target della presente coorte di studio: sempre secondo l'11ª edizione dell'IDF Diabetes Atlas, nel 2024 circa **158,3 milioni di persone** tra i 65 e i 99 anni convivevano con il diabete a livello globale, pari al 23,7% di questa fascia d'età — una prevalenza più che doppia rispetto a quella osservata nella popolazione adulta generale — con una proiezione di crescita fino a circa 278 milioni di persone entro il 2050. La prevalenza età-standardizzata nella popolazione anziana mostra un'ampia variabilità regionale, oscillando da circa il 7,8% nella regione africana fino al 32,3% nella regione del Medio Oriente e Nord Africa. Il peso della malattia in questa fascia d'età appare inoltre sproporzionato in termini di mortalità e di assorbimento di risorse sanitarie: il 63% dei decessi complessivamente attribuibili al diabete nel 2024 si è verificato in soggetti di età superiore ai 60 anni, e la spesa sanitaria globale destinata a questa fascia d'età ha superato i 500 miliardi di dollari. Questi dati sottolineano come il diabete di tipo 2 nell'anziano non rappresenti soltanto una condizione ad elevata e crescente prevalenza, ma anche un determinante primario di mortalità e di assorbimento di risorse sanitarie su scala globale, a conferma della rilevanza clinica ed epidemiologica di un approccio valutativo e terapeutico specificamente mirato a questa popolazione, quale quello adottato nel presente studio.[2]

In Italia, i dati più recenti del Ministero della Salute (Relazione al Parlamento) e del sistema di sorveglianza PASSI/PASSI d'Argento, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, stimano una prevalenza del diabete pari a circa il 6% della popolazione generale, corrispondente a quasi **4 milioni di persone**, cui si aggiungono circa 1,5 milioni di casi non ancora diagnosticati. La prevalenza aumenta marcatamente con l'età, passando da circa il 2% sotto i 50 anni a circa il 9% nella fascia 50-69 anni, fino a superare il 20% oltre i 75 anni. La malattia è più frequente negli uomini rispetto alle donne (circa 5,1% contro 4,2%) e mostra un gradiente geografico e socioeconomico rilevante, con prevalenze più elevate nel Mezzogiorno e nelle Isole rispetto al Centro-Nord, e tra le persone con basso titolo di studio o in condizioni di difficoltà economica. Il quadro epidemiologico italiano conferma inoltre un trend in costante e progressivo aumento negli ultimi decenni, correlato all'invecchiamento della popolazione, alla crescente prevalenza di obesità e sedentarietà e al miglioramento delle capacità diagnostiche.[3]

1.5 Fisiopatologia del diabete mellito di tipo 2

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia multifattoriale, risultante dall'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali, in primis l'eccesso ponderale, la sedentarietà e un'alimentazione ipercalorica. Il suo sviluppo è caratterizzato da due difetti fisiopatologici principali, tra loro strettamente interconnessi: l'insulino-resistenza a livello dei tessuti periferici (fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo) e la progressiva disfunzione delle beta-cellule pancreatiche.[4]

L'insulino-resistenza si traduce in una ridotta capacità dell'insulina di promuovere l'uptake di glucosio nel muscolo scheletrico e di sopprimere la produzione epatica di glucosio, oltre che di inibire la lipolisi nel tessuto adiposo. Nelle fasi iniziali di malattia, le beta-cellule pancreatiche compensano l'insulino-resistenza periferica mediante un aumento della secrezione insulinica (iperinsulinemia compensatoria), mantenendo così valori glicemici nella norma o solo lievemente alterati. Con il progredire della malattia, tuttavia, si assiste a un declino progressivo della funzione beta-cellulare, sostenuto da fenomeni di glucotossicità, lipotossicità, stress ossidativo e infiammazione cronica di basso grado, che portano infine a una secrezione insulinica insufficiente a compensare l'insulino-resistenza, con conseguente comparsa di iperglicemia clinicamente manifesta.

Il tessuto adiposo, in particolare quello viscerale, svolge un ruolo patogenetico centrale: l'espansione della massa adiposa in condizioni di bilancio energetico positivo si associa a ipertrofia e disfunzione degli adipociti, infiltrazione macrofagica e rilascio di citochine proinfiammatorie (TNF-α, IL-6) e di acidi grassi liberi, che contribuiscono all'insulino-resistenza sistemica interferendo con la via di segnalazione post-recettoriale dell'insulina. A questo si sommano meccanismi addizionali, tra cui l'alterata secrezione di incretine (in particolare la ridotta risposta al GLP-1), l'iperglucagonemia relativa, l'aumentato riassorbimento renale di glucosio mediato dal cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) e alterazioni della flora microbica intestinale, elementi che nel loro insieme configurano il diabete di tipo 2 come una condizione fisiopatologicamente complessa, coinvolgente non solo il pancreas ma un vero e proprio "ottetto" (cellule beta pancreatiche, fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, tratto gastrointestinale, cellule alfa pancreatiche, rene, encefalo) di organi e sistemi disfunzionali.[4]

1.6 Le complicanze croniche del diabete mellito

L'esposizione protratta a livelli glicemici elevati determina, con un decorso tipicamente insidioso e progressivo, un ampio spettro di complicanze croniche che rappresentano la principale causa di morbilità, disabilità e mortalità nei pazienti diabetici, oltre che un significativo determinante di costi sanitari diretti e indiretti.

1.6.1 Complicanze macrovascolari

Le complicanze macrovascolari derivano dall'accelerata aterosclerosi dei grandi e medi vasi arteriosi, favorita dalla concomitanza di iperglicemia, dislipidemia aterogena e ipertensione arteriosa, condizioni che nel paziente diabetico tendono a manifestarsi in associazione nell'ambito della sindrome metabolica. Le principali manifestazioni cliniche comprendono la cardiopatia ischemica, la malattia cerebrovascolare e l'arteriopatia periferica obliterante degli arti inferiori. Il diabete mellito di tipo 2 è considerato un equivalente di rischio cardiovascolare, e la malattia cardiovascolare rappresenta la principale causa di morte nei pazienti diabetici, rendendo la prevenzione cardiovascolare uno degli obiettivi centrali della moderna gestione terapeutica della malattia.

1.6.2 Complicanze microvascolari

Le complicanze microvascolari colpiscono selettivamente i distretti capillari di retina, rene e nervi periferici, tessuti particolarmente vulnerabili all'iperglicemia cronica per la loro limitata capacità di regolare l'ingresso intracellulare di glucosio. La retinopatia diabetica rappresenta una delle principali cause di cecità evitabile in età lavorativa nei paesi industrializzati; la nefropatia diabetica costituisce la causa più frequente di insufficienza renale cronica terminale nei paesi occidentali; la neuropatia diabetica, nella sua forma sensitivo-motoria simmetrica distale o autonomica, interessa una quota rilevante dei pazienti nel corso della malattia ed è il principale fattore predisponente per l'ulcera del piede diabetico e per le amputazioni non traumatiche degli arti inferiori.

1.7 Sarcopenia e obesità sarcopenica

1.7.1 Definizione e inquadramento diagnostico

Prima di analizzare nello specifico il rapporto tra diabete mellito di tipo 2 e declino muscolare, è opportuno richiamare la definizione di sarcopenia e di obesità sarcopenica, condizioni la cui standardizzazione diagnostica è relativamente recente e tuttora oggetto di approfondimento in letteratura.

La sarcopenia è definita come una malattia muscolare progressiva e generalizzata, caratterizzata dalla concomitante riduzione della massa e della forza muscolare, cui si associa, nelle forme più severe, anche una compromissione della performance fisica; sebbene classicamente descritta come condizione età-correlata, può insorgere anche in età più giovanile, in associazione a patologie croniche quali le neoplasie, l'insufficienza renale, l'epatopatia cronica e i disordini metabolici, incluso il diabete mellito.[5] Fino al 2010 la diagnosi si basava sulla sola riduzione della massa muscolare; tale criterio venne superato dalla prima definizione operativa dell'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), successivamente aggiornata nel 2019 (EWGSOP2), che rappresenta oggi la definizione più ampiamente adottata a livello internazionale ed è stata recepita, con cut-off adattati alla popolazione asiatica, anche dall'Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS).[6] Secondo l'EWGSOP2, la diagnosi di sarcopenia richiede la compresenza di una ridotta forza muscolare — comunemente misurata mediante handgrip test — e di una ridotta massa muscolare, valutata mediante bioimpedenziometria (BIA) o assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA); l'ulteriore riscontro di una ridotta performance fisica (ad esempio della velocità del cammino) ne definisce la forma severa:

Tabella 2 — Parametri diagnostici della sarcopenia secondo i criteri EWGSOP2

Parametro (EWGSOP2)	Uomini	Donne
Massa muscolare appendicolare (DXA)	< 7,0 kg/m²	< 5,5 kg/m²
Forza di prensione (handgrip test)	< 27 kg	< 16 kg
Velocità del cammino (forma severa)	≤ 0,8 m/s	≤ 0,8 m/s

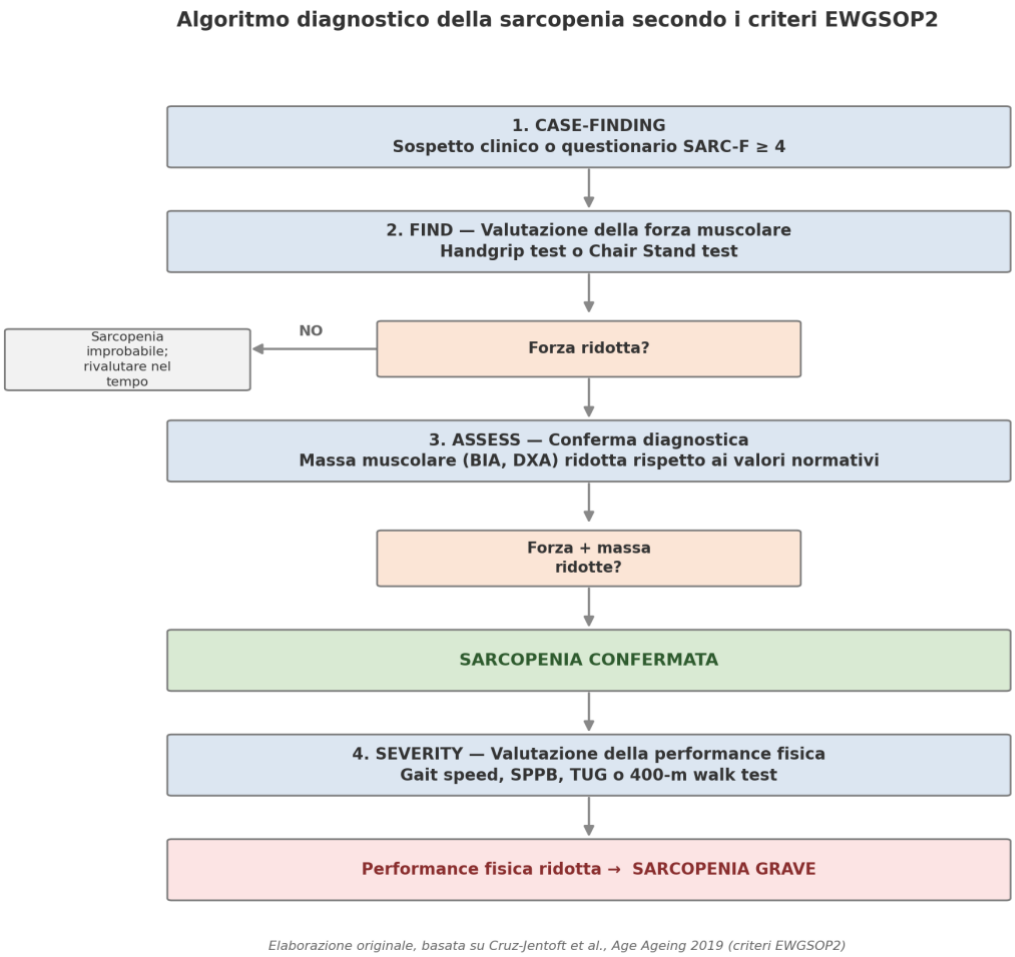


Figura 1 — Algoritmo diagnostico della sarcopenia secondo i criteri EWGSOP2 (elaborazione originale); la performance fisica può essere valutata tramite test quali SPPB, TUG o 400-m walk test

Dal punto di vista strumentale, la diagnosi di sarcopenia richiede la misurazione oggettiva della massa muscolare, per la quale la letteratura riconosce nella dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) il metodo di riferimento (*gold standard*), grazie alla sua elevata accuratezza nella distinzione tra massa magra, massa grassa e massa ossea; tuttavia, i costi elevati, la necessità di apparecchiature dedicate, l'esposizione a raggi X e la ridotta

trasportabilità dello strumento ne limitano l'impiego nella pratica ambulatoriale corrente. La bioimpedenziometria (BIA) rappresenta, in questo contesto, un'alternativa validata, rapida, economica e non invasiva. Uno studio di validazione condotto su 84 individui anziani (età media 71 ± 5 anni) con diabete di tipo 2, obesi o in sovrappeso, ha confrontato un analizzatore BIA multifrequenza segmentale con la DXA, riscontrando un elevato grado di concordanza tra le due metodiche (indice di massa muscolare scheletrica appendicolare: 7,43 vs 7,47 kg/m²; coefficiente di correlazione intraclasse 0,965) e un'elevata specificità (93%) e valore predittivo negativo (97%) della BIA come strumento di screening della sarcopenia, a conferma dell'appropriatezza del suo impiego routinario negli ambulatori diabetologici dedicati al paziente anziano.[7] Questa evidenza, riferita a una popolazione per caratteristiche demografiche sovrapponibile a quella del presente studio (età media 71,8 ± 5,5 anni), supporta la scelta metodologica della bioimpedenziometria come strumento di valutazione della composizione corporea adottato nel presente lavoro.

Accanto alla definizione EWGSOP2, restano in uso altre classificazioni diagnostiche — tra cui quella dell'International Working Group on Sarcopenia (IWGS) e quella della Foundation for the National Institute of Health (FNIH) — che si differenziano per i parametri considerati e per i relativi cut-off, contribuendo alla marcata eterogeneità delle stime di prevalenza riportate in letteratura. Dal punto di vista nosografico, la sarcopenia è oggi formalmente riconosciuta come una vera e propria malattia muscolare, cui è stato attribuito uno specifico codice nella classificazione internazionale delle malattie (ICD-10-CM: M62.84).[6]

A livello epidemiologico, la prevalenza della sarcopenia nella popolazione anziana generale è stimata tra il 10% e il 16%, con ampia variabilità in funzione della definizione diagnostica impiegata; tale prevalenza risulta tuttavia marcatamente più elevata nelle popolazioni di pazienti affetti da specifiche condizioni cliniche, variando da circa il 18% nei pazienti con diabete fino a oltre il 60% in alcune popolazioni oncologiche.[6]

Un concetto strettamente correlato, ma distinto, è quello di obesità sarcopenica, definita dalla coesistenza, nel medesimo individuo, di un eccesso di massa grassa e di una concomitante riduzione della massa e della forza muscolare; tale condizione interesserebbe circa l'11% della popolazione anziana a livello globale e configura un

fenotipo a rischio particolarmente sfavorevole, poiché associa gli effetti metabolici negativi dell'eccesso adiposo a quelli funzionali della sarcopenia.[8] È interessante notare come il rapporto tra indice di massa corporea (BMI) e rischio di sarcopenia descriva un cosiddetto "paradosso dell'obesità": considerato isolatamente, un BMI più elevato risulta associato a un minor rischio di sarcopenia, verosimilmente perché il BMI non distingue tra massa grassa e massa magra; tuttavia, una volta corretta la stima per la quantità di massa muscolare, un BMI più elevato — e, in particolare, una maggiore area di grasso viscerale — risultano associati a un rischio aumentato di sarcopenia, a conferma che l'eccesso adiposo, specie se a localizzazione viscerale, non esercita alcun ruolo protettivo nei confronti della perdita di massa e forza muscolare, ma ne rappresenta anzi un fattore favorente.[6]

1.7.2 Diabete mellito e sarcopenia: compromissione della massa e della forza muscolare

Accanto alle complicanze classicamente descritte, la letteratura scientifica degli ultimi anni ha posto crescente attenzione al rapporto tra diabete mellito di tipo 2 e declino della massa, della qualità e della forza muscolare, tanto da configurare una condizione talora definita "sarcopenia diabetica", distinta sia dalla sarcopenia age-correlata sia dall'atrofia muscolare da disuso.[9]

I pazienti con diabete di tipo 2 presentano una perdita di massa e forza muscolare più rapida rispetto ai soggetti non diabetici di pari età: una metanalisi condotta su oltre 12.000 pazienti diabetici ha stimato una prevalenza pooled di sarcopenia pari al 18%,[10] con un range compreso tra il 6,3% e il 47,1% a seconda della popolazione studiata e dei criteri diagnostici impiegati;[11] nel complesso, il diabete di tipo 2 risulta associato a un rischio di sarcopenia aumentato di circa il 55% rispetto ai soggetti non diabetici (OR 1,55; IC 95% 1,25-1,91).[12] Tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di sarcopenia nel paziente diabetico sono stati identificati l'età avanzata, un peggior controllo glicemico (espresso da valori più elevati di emoglobina glicata), una maggiore durata di malattia, una maggiore area di grasso viscerale e livelli più elevati di proteina C-reattiva ad alta sensibilità, mentre l'attività fisica regolare e l'uso di metformina sono risultati fattori protettivi.[10]

I meccanismi fisiopatologici proposti per spiegare questa associazione sono molteplici e in parte sovrapponibili a quelli responsabili dell'insulino-resistenza sistemica. L'insulina esercita fisiologicamente un'azione anabolica sul muscolo scheletrico, promuovendo la sintesi proteica attraverso l'attivazione della via mTORC1; la resistenza insulinica a livello muscolare compromette questo segnale anabolico e, contestualmente, favorisce l'attivazione di vie cataboliche mediate dal fattore di trascrizione FOXO1, con conseguente incremento della proteolisi muscolare attraverso il sistema ubiquitina-proteasoma e l'autofagia. A ciò si aggiunge il contributo dell'infiammazione cronica di basso grado, tipica del paziente diabetico e obeso, caratterizzata da elevate concentrazioni circolanti di IL-6, TNF-α e proteina C-reattiva, mediatori in grado di attivare ulteriormente le cascate proteolitiche intracellulari. Contribuiscono al quadro anche l'accumulo di prodotti di glicazione avanzata (AGEs), lo stress ossidativo mitocondriale, la neuropatia diabetica (con conseguente denervazione delle unità motorie) e la ridotta perfusione microvascolare muscolare secondaria alla microangiopatia. Va inoltre segnalata, come ulteriore peculiarità del muscolo diabetico rispetto alla sarcopenia classica, una preferenziale riduzione delle fibre muscolari di tipo I (a metabolismo ossidativo), con possibili ripercussioni sulla capacità di utilizzo periferico del glucosio e sulla resistenza alla fatica.[9]

Un ulteriore elemento distintivo del muscolo diabetico è rappresentato dalla miosteatosi, ovvero l'infiltrazione di tessuto adiposo all'interno (grasso intramuscolare) e tra i fasci muscolari (grasso intermuscolare): uno studio condotto mediante risonanza magnetica su pazienti con diabete di tipo 2 ha documentato, rispetto a soggetti di controllo, un significativo incremento sia del grasso intramuscolare sia di quello intermuscolare a livello della coscia, associato a una riduzione della forza di estensione e flessione del ginocchio; il grado di infiltrazione adiposa intramuscolare si è rivelato, in questo studio, un predittore della riduzione di forza più accurato della sola massa muscolare, e la sua entità correlava in maniera moderata-forte con l'indice HOMA-IR, a conferma dello stretto legame tra infiltrazione adiposa muscolare, insulino-resistenza e declino funzionale; l'effetto si è mostrato inoltre più marcato nei pazienti anziani, a supporto di un possibile ruolo dell'età come fattore acceleratore delle complicanze muscolari del diabete.[13] Questo dato ha un'implicazione pratica rilevante per il presente lavoro: poiché la miosteatosi altera la qualità, oltre che la quantità, del tessuto muscolare, essa può

contribuire a spiegare le situazioni, non infrequenti nella pratica clinica, in cui la forza di prensione manuale si riduce in maniera sproporzionata rispetto alle variazioni della sola massa muscolare misurata mediante BIA, sottolineando l'utilità di una valutazione combinata dei due parametri, come adottato nella metodologia del presente studio.

Questa condizione assume particolare rilevanza clinica poiché la riduzione della forza muscolare, comunemente valutata mediante il test della forza di prensione manuale (*handgrip strength test*), e le alterazioni della composizione corporea, quantificabili mediante bioimpedenziometria (BIA), si associano non solo a un peggioramento della qualità di vita, della mobilità e dell'autonomia funzionale del paziente, ma anche a un aumentato rischio di cadute, fragilità, ospedalizzazione e mortalità, nonché a un peggior controllo metabolico complessivo. La valutazione combinata di forza muscolare e composizione corporea rappresenta pertanto uno strumento clinico di crescente interesse nella caratterizzazione fenotipica del paziente diabetico, particolarmente nel contesto della terapia con farmaci di nuova generazione, il cui impatto su massa e funzione muscolare è oggetto di studio attivo, come discusso nel capitolo seguente.

1.8 Le nuove frontiere terapeutiche: SGLT2 inibitori e agonisti del recettore del GLP-1

Il trattamento farmacologico del diabete mellito di tipo 2 si è profondamente trasformato nell'ultimo decennio, spostando l'obiettivo terapeutico dal semplice controllo glicemico alla protezione cardiovascolare e renale globale del paziente. In questo scenario, due classi di farmaci — gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) e gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA) — occupano oggi un ruolo di primo piano nelle principali linee guida internazionali, in virtù di solide evidenze di beneficio cardio-renale dimostrate in ampi trial randomizzati controllati.

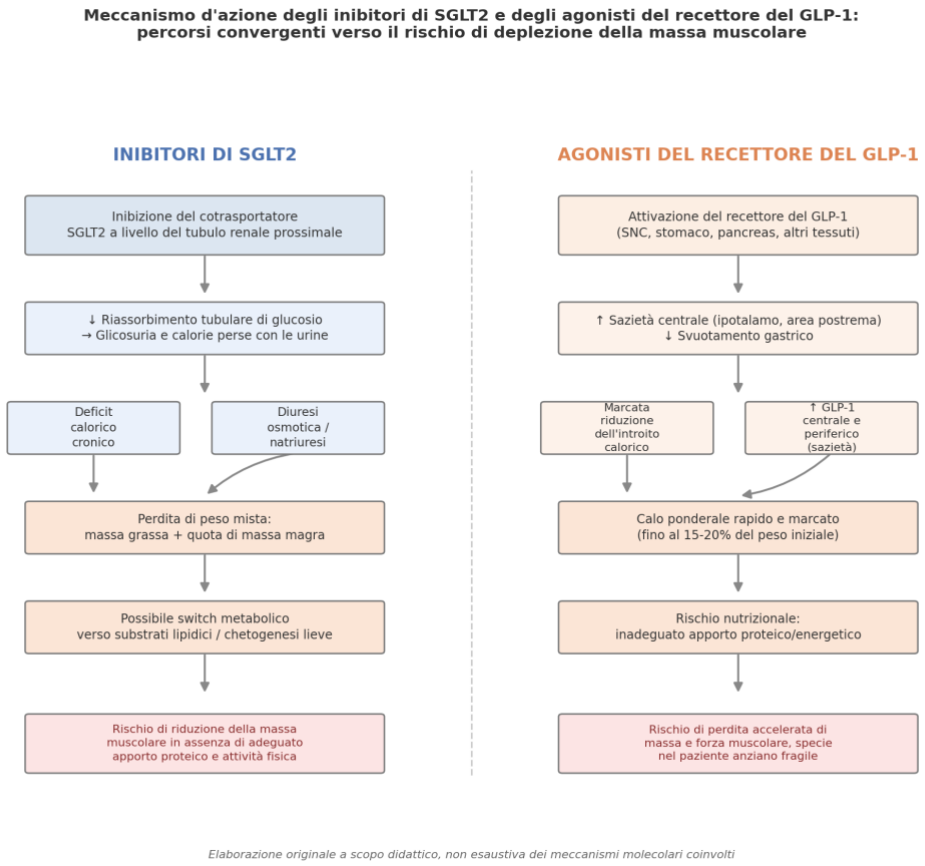


Figura 2 — Meccanismo d'azione degli inibitori di SGLT2 e degli agonisti del recettore del GLP-1 (elaborazione originale)

1.8.1 Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i)

Gli SGLT2i (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin) agiscono inibendo selettivamente il cotrasportatore SGLT2 di sodio e glucosio, espresso a livello del tubulo contorto prossimale del nefrone e responsabile del riassorbimento di circa il 90% del glucosio filtrato. L'inibizione di questo trasportatore determina glicosuria, con conseguente riduzione della glicemia in maniera insulino-indipendente, e una modesta ma consistente perdita calorica giornaliera che contribuisce a un calo ponderale medio, associato prevalentemente a riduzione della massa grassa. Il meccanismo natriuretico e osmotico-diuretico che accompagna la glicosuria contribuisce inoltre a una riduzione della pressione arteriosa e del precarico cardiaco.[14]

L'interesse clinico per questa classe di farmaci è stato amplificato dai risultati dei grandi trial di sicurezza cardiovascolare: lo studio EMPA-REG OUTCOME ha dimostrato che empagliflozin riduce significativamente la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni

per scompenso cardiaco in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata;[15] risultati sostanzialmente concordanti sono stati successivamente confermati per canagliflozin (studio CANVAS) e per dapagliflozin (studio DECLARE-TIMI 58), quest'ultimo condotto anche in una popolazione in prevalenza in prevenzione primaria (ad alto rischio CV, ma senza precedenti eventi CV).[16] Sulla base di queste evidenze, gli SGLT2i sono oggi raccomandati, indipendentemente dal controllo glicemico, nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica, scompenso cardiaco o malattia renale cronica, in virtù di un beneficio che appare in larga misura indipendente dall'effetto ipoglicemizzante e mediato da meccanismi emodinamici, metabolici e cardiorenali complessi, non ancora completamente chiariti.[14]

1.8.2 Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA)

Gli agonisti recettoriali del GLP-1 (exenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide) mimano l'azione dell'incretina glucagon-like peptide-1, agendo sul recettore GLP-1R, un recettore accoppiato a proteine G ampiamente distribuito, oltre che nella beta-cellula pancreatica, anche a livello del sistema nervoso centrale, del tratto gastrointestinale e del sistema cardiovascolare. Il legame recettoriale determina un potenziamento glucosio-dipendente della secrezione insulinica, una soppressione della secrezione di glucagone, un rallentamento dello svuotamento gastrico e un'azione anoressizzante centrale, con conseguente riduzione dell'introito calorico. Questi effetti combinati si traducono in un significativo calo ponderale, superiore a quello ottenibile con la maggior parte degli altri ipoglicemizzanti, oltre che in un buon controllo glicemico con basso rischio intrinseco di ipoglicemia.[17]

Analogamente agli SGLT2i, anche per i GLP-1 RA la sicurezza e il beneficio cardiovascolare sono stati dimostrati in ampi trial randomizzati: lo studio LEADER ha documentato una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e della mortalità cardiovascolare con liraglutide in pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare,[18] mentre lo studio SUSTAIN-6 ha confermato un beneficio cardiovascolare significativo con semaglutide.[19] Tali evidenze hanno portato le linee guida ADA/EASD a raccomandare l'impiego dei GLP-1 RA, in aggiunta o in alternativa agli SGLT2i, nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica

accertata o ad alto rischio, oltre che come opzione privilegiata nei pazienti con obesità concomitante, in ragione della marcata efficacia sul calo ponderale.

Un aspetto di crescente interesse, particolarmente rilevante ai fini del presente lavoro, riguarda l'impatto di entrambe le classi farmacologiche sulla composizione corporea. Se da un lato il calo ponderale indotto da SGLT2i e, soprattutto, da GLP-1 RA si associa prevalentemente a una riduzione della massa grassa, con effetti generalmente favorevoli sul profilo metabolico, dall'altro alcuni studi hanno evidenziato come una quota non trascurabile della perdita di peso, stimata in letteratura tra il 20% e il 50% circa a seconda degli studi e delle popolazioni considerate, possa essere rappresentata da massa magra, inclusa la componente muscolare scheletrica. Tale osservazione ha sollevato interrogativi circa il possibile impatto di questi trattamenti, specie se prolungati nel tempo o associati a calo ponderale marcato, sulla forza muscolare e sulla funzionalità fisica del paziente, in particolare nei soggetti anziani o già sarcopenici, motivando un filone di ricerca clinica volto a caratterizzare in maniera più approfondita gli effetti di SGLT2i e GLP-1 RA sulla massa e sulla forza muscolare mediante strumenti di valutazione oggettivi quali l'handgrip strength test e la bioimpedenziometria.[20]

1.8.3 Tirzepatide: un doppio agonista dei recettori GIP e GLP-1

Un'ulteriore e più recente evoluzione della terapia incretino-mimetica è rappresentata dalla tirzepatide, un doppio agonista che attiva contemporaneamente il recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1R) e il recettore del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIPR), due recettori delle incretine coinvolti nella regolazione del metabolismo glucidico.[21] Si tratta di un peptide unimolecolare e bifunzionale costituito da 39 amminoacidi e amidato al C-terminale, la cui sequenza deriva principalmente da porzioni di GIP, GLP-1 e semaglutide, integrate da alcuni residui unici; alla struttura peptidica è coniugata, tramite uno spaziatore legato alla lisina in posizione 20, una porzione di diacido grasso C20 responsabile del legame all'albumina sierica e della conseguente emivita prolungata, pari a circa 116,7 ore, che ne consente la somministrazione per via sottocutanea con cadenza settimanale.[21]

Dal punto di vista farmacodinamico, la tirzepatide presenta un'attività di stimolazione dell'AMP ciclico (cAMP) sul recettore GIPR sovrapponibile a quella del GIP nativo,

mentre sul recettore GLP-1R mostra un'attività di intensità inferiore rispetto al GLP-1 nativo. L'attivazione simultanea dei due recettori incretinici, insieme ai dosaggi più elevati del farmaco, sarebbe alla base di un potenziale effetto sinergico, con miglioramenti del controllo glicemico e della perdita di peso corporeo superiori, anche rispetto ai soli agonisti selettivi del recettore GLP-1, configurando la tirzepatide come capostipite di una nuova classe di farmaci "twincretin" per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.[21]

1.8.4 Il rischio di sarcopenia correlato alla terapia con SGLT2i, GLP-1 RA e tirzepatide nel paziente anziano con diabete di lunga durata

Il tema del possibile impatto sfavorevole di SGLT2i, GLP-1 RA e, più recentemente, della tirzepatide sulla massa e sulla forza muscolare assume un rilievo particolare nella popolazione oggetto del presente studio, costituita da pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e di età superiore ai 65 anni. Età avanzata e maggiore durata di malattia rappresentano infatti, di per sé, fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di sarcopenia nel paziente diabetico. Una recente revisione sui fattori associati a sarcopenia nell'anziano con diabete di tipo 2 ha evidenziato come i pazienti sarcopenici presentino, rispetto ai controlli, un'età mediamente superiore, una durata di malattia più lunga (differenza media di circa 2,6 anni) e un peggior controllo glicemico, espresso da valori di HbA1c più elevati (differenza media di circa 0,5 punti percentuali), a fronte di un BMI generalmente inferiore.[22] Ne consegue che la popolazione anziana con diabete di lunga durata giunge alla terapia farmacologica con un rischio di base già aumentato, sul quale un eventuale effetto miopenico dei farmaci utilizzati potrebbe sommarsi.

Per quanto riguarda gli SGLT2i, l'evidenza più recente suggerisce un profilo eterogeneo, con differenze rilevanti tra le singole molecole della classe. Uno studio condotto su 42 pazienti anziani (età ≥65 anni) con diabete di tipo 2 ha confrontato gli effetti di dapagliflozin ed empagliflozin sulla composizione corporea, evidenziando come il trattamento con dapagliflozin si associasse, al follow-up, a una riduzione significativa della massa magra (da 52,75±7,41 a 51,05±6,95 kg) e dell'indice di massa muscolare scheletrica (da 11,68±1,01 a 11,38±0,88 kg/m²), mentre il trattamento con empagliflozin non modificava in maniera significativa quest'ultimo parametro, con un'interazione

tempo per gruppo statisticamente significativa (p=0,023) a favore di un effetto più neutro sulla massa muscolare per empagliflozin; in entrambi i gruppi non si osservavano tuttavia effetti negativi su fragilità, performance fisica o funzione cognitiva.[23] Tali osservazioni risultano coerenti con più ampie metanalisi e network metanalisi pubblicate nel 2026, condotte specificamente su esiti di tipo sarcopenico (massa magra, forza muscolare, performance fisica) associati alla classe degli SGLT2i nel diabete di tipo 2 e nella popolazione anziana, che nel complesso suggeriscono per la classe un effetto sfavorevole sulla massa muscolare modesto ma non trascurabile, particolarmente rilevante nei sottogruppi più fragili.[24]

Per la classe dei GLP-1 RA, e per la tirzepatide in quanto farmaco della medesima famiglia funzionale, il quadro appare per certi versi più critico, e fortemente dipendente dall'età della popolazione studiata e dalla durata del follow-up. Negli adulti obesi di età medio-giovane, gli studi a breve e medio termine documentano generalmente una sostanziale conservazione della forza di prensione manuale (*handgrip strength*) nonostante la riduzione della massa magra associata al calo ponderale: in uno studio prospettico di 26 settimane su pazienti con diabete di tipo 2 e obesità (età media 64,9 ± 10,8 anni), il trattamento con semaglutide (0,25-1,0 mg/settimana) si è associato a un lieve, non significativo incremento della forza di prensione (+0,8 kg), nonostante una concomitante riduzione della massa magra di 1,53 kg;[25] risultati sostanzialmente analoghi sono emersi dal trial randomizzato controllato BARI-OPTIMISE, in cui il trattamento con liraglutide 3,0 mg/die non ha determinato, rispetto al placebo, una differenza significativa nella variazione della forza di prensione (differenza media aggiustata: 0,07 kg) in pazienti con obesità severa già sottoposti a chirurgia bariatrica, pur in presenza di una riduzione della massa magra rilevata mediante DXA nel gruppo trattato.[25] Anche nei soggetti giovani, la combinazione di tirzepatide con allenamento di resistenza e aerobico non ha mostrato, in un trial randomizzato controllato di 6 settimane, benefici aggiuntivi sulla forza muscolare massimale (1RM per chest e leg press) rispetto al solo esercizio fisico associato a placebo, suggerendo un effetto sostanzialmente neutro del farmaco sulla componente contrattile del muscolo in questa fascia d'età, sebbene la breve durata dello studio limiti le conclusioni sul mantenimento a lungo termine.[25] Questa relativa indipendenza tra perdita di massa magra e declino di forza, osservata negli adulti più

giovani, suggerisce che la sola perdita di massa magra non sia, di per sé, un predittore affidabile della variazione di forza muscolare.

Il quadro cambia sensibilmente nella popolazione anziana e in presenza di un follow-up più prolungato. Studi longitudinali e retrospettivi condotti specificamente nella popolazione anziana con diabete di tipo 2 hanno infatti riportato un andamento meno rassicurante: uno studio di coorte retrospettivo della durata di 24 mesi, condotto su 220 pazienti trattati con semaglutide (età ≥65 anni, confrontati con 212 controlli appaiati mediante propensity score), ha documentato una riduzione significativamente maggiore dell'indice di massa muscolare appendicolare nel gruppo trattato rispetto ai controlli (-0,39 kg/m² nelle donne e -0,26 kg/m² negli uomini; $p<0,001$), una prevalenza di sarcopenia pari al 27,7% nella popolazione complessiva, e un andamento sfavorevole della forza di prensione manuale — con un iniziale miglioramento a 6 mesi seguito da un progressivo declino negli uomini, e una riduzione progressiva fin dall'inizio nelle donne — accompagnati da una significativa riduzione della velocità del cammino in entrambi i sessi; l'associazione risultava più marcata ai dosaggi più elevati di semaglutide.[26] In linea con questi risultati, un ulteriore studio longitudinale condotto in uomini anziani con diabete di tipo 2 (età media superiore a 60 anni) ha documentato, dopo 12 mesi di terapia con semaglutide, segni elettrofisiologici di degenerazione della giunzione neuromuscolare rispetto a controlli in trattamento con sitagliptin, suggerendo un possibile contributo neurogeno — oltre che puramente miogeno — al declino di forza osservato in questa fascia d'età.[25]

Una possibile spiegazione di questa discrepanza età-dipendente è stata recentemente proposta in un contributo pubblicato su *Nature Reviews Endocrinology*, secondo cui il rischio di sarcopenia associato alla terapia con GLP-1 RA non dipenderebbe tanto da un effetto tessuto-specifico diretto del farmaco sul muscolo, quanto piuttosto dall'entità e dalla velocità della perdita di peso in sé, in un contesto di biologia sistemica sostanzialmente diversa tra il soggetto anziano e quello adulto di età medio-giovane.[27] Gli autori sottolineano come il soggetto anziano presenti, rispetto al giovane, una massa muscolare e una forza già fisiologicamente ridotte, un fenomeno di resistenza anabolica che ne compromette la capacità di rigenerazione del tessuto muscolare dopo un periodo di immobilizzazione o di restrizione calorica, e un rischio aumentato di inadeguato apporto proteico e micronutrizionale in corso di terapia ad azione anoressizzante; la

combinazione di questi fattori configurerebbe, nell'anziano che perde peso rapidamente, un rischio concreto di evoluzione verso l'obesità sarcopenica, condizione caratterizzata dalla concomitante persistenza di un eccesso di massa grassa e da una severa riduzione di massa e forza muscolare (Figura 3). Un ulteriore elemento di rilievo, richiamato dagli stessi autori, riguarda la ridotta capacità dell'anziano di recuperare la massa muscolare perduta anche dopo la sospensione del farmaco: poiché l'interruzione della terapia con GLP-1 RA si associa tipicamente a un rapido recupero del peso corporeo perduto, prevalentemente a carico della massa grassa, il fenomeno di *weight cycling* che ne può derivare rischia di produrre, nel tempo, un progressivo deterioramento della composizione corporea, con una quota muscolare sempre più ridotta a ogni ciclo.[27]

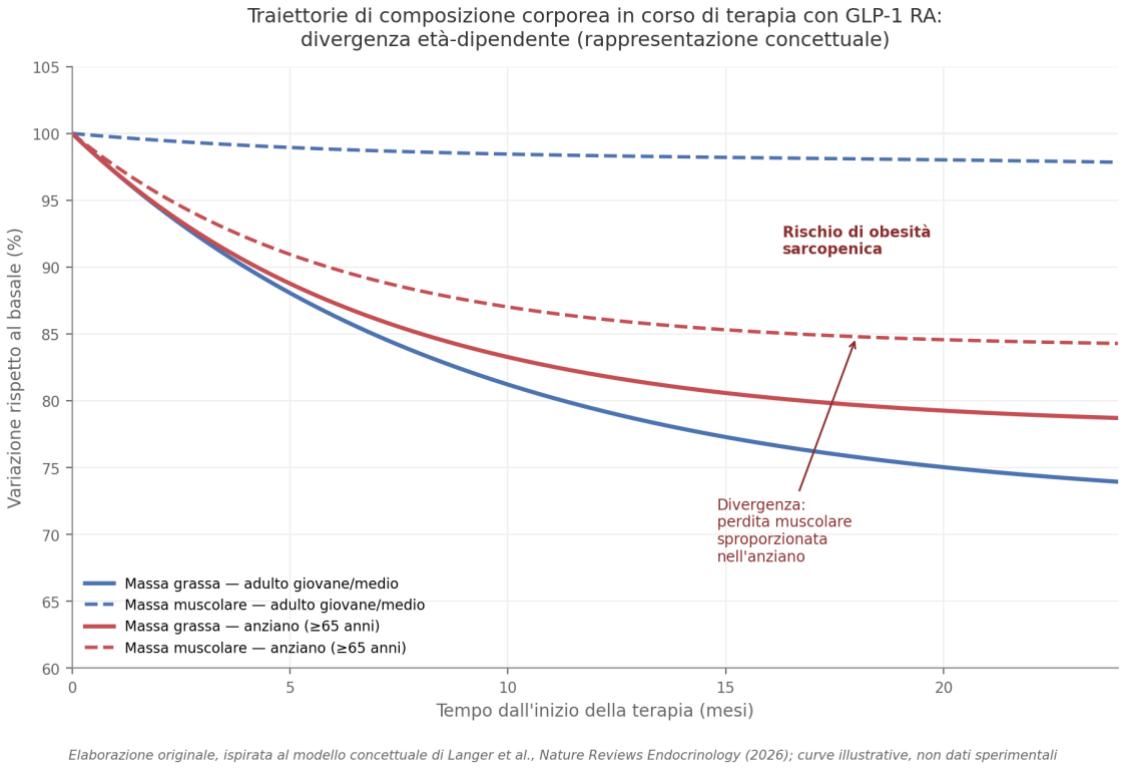


Figura 3 — Traiettorie di composizione corporea e rischio di obesità sarcopenica in base all'età: rappresentazione concettuale (elaborazione originale, ispirata al modello di Langer et al., Nature Reviews Endocrinology, 2026)

Non tutti i dati disponibili confermano, tuttavia, un quadro univocamente sfavorevole. Lo studio SEMALEAN, condotto su 106 pazienti con obesità severa (età media 52,2 ± 12,1 anni; BMI medio 46,3 kg/m²) trattati con semaglutide 2,4 mg e valutati mediante DXA e dinamometria manuale, ha documentato, a fronte di una significativa perdita di peso (-13% a 12 mesi) e di una riduzione iniziale della massa magra, un progressivo

miglioramento della forza di prensione manuale (+4,5 kg a 12 mesi) e una riduzione della prevalenza di obesità sarcopenica dal 49% al 33% della coorte, con normalizzazione del dispendio energetico a riposo corretto per la massa magra.[28] Va tuttavia sottolineato come la popolazione di questo studio, a differenza di quella del presente lavoro, fosse costituita prevalentemente da soggetti di età medio-giovane non necessariamente diabetici, a conferma indiretta dell'ipotesi, sopra richiamata, di una divergenza età-dipendente nella risposta muscolare alla terapia incretino-mimetica: nel soggetto anziano con diabete di lunga durata — la popolazione target del presente studio — il margine di sicurezza sembra più ristretto rispetto al soggetto giovane con obesità non complicata da diabete.

Nel complesso, la letteratura più recente suggerisce quindi che, se nella popolazione adulta generale il beneficio metabolico e cardiovascolare di SGLT2i, GLP-1 RA e tirzepatide superi ampiamente il rischio di un modesto impatto sulla composizione corporea, nel paziente anziano con diabete di lunga durata — la popolazione target del presente studio — tale rischio meriti una valutazione più attenta, data la possibile sovrapposizione tra la sarcopenia "diabetica" età- e malattia-correlata e un potenziale effetto miopenico aggiuntivo dei trattamenti stessi. Gli autori di queste revisioni raccomandano pertanto, in questo gruppo di popolazione, un monitoraggio regolare della massa e della forza muscolare nel corso della terapia, un adeguato apporto proteico e la promozione dell'attività fisica, in particolare di tipo contro-resistenza, come strategie di mitigazione del rischio — un razionale che sostiene direttamente l'impiego, nel presente lavoro, dell'handgrip strength test e della bioimpedenziometria come strumenti di monitoraggio in questa specifica popolazione di pazienti.[25]

1.8.5 Strategie di prevenzione della sarcopenia nel paziente anziano con diabete di lunga durata

Tra le strategie di prevenzione della sarcopenia in questa popolazione, l'evidenza più recente attribuisce il ruolo più efficace alla combinazione di esercizio fisico e intervento nutrizionale, superiore ai singoli approcci isolati: una network metanalisi ha mostrato come l'allenamento di resistenza, associato a esercizi di equilibrio e a supplementazione proteica, produca i maggiori benefici su forza di prensione e velocità del cammino, mentre l'allenamento di resistenza associato a supplementazione proteica e di vitamina D risulti

l'intervento più efficace sulla massa muscolare appendicolare.[29] Sul piano nutrizionale, le linee guida ESPEN raccomandano nell'anziano un apporto proteico di 1,0-1,2 g/kg/die (fino a 1,2-1,5 g/kg/die nei soggetti fragili), distribuito in maniera omogenea tra i pasti (circa 25-35 g per pasto), un adeguato apporto energetico (≥ 30 kcal/kg/die) e la correzione dell'eventuale carenza di vitamina D, il cui effetto risulta sinergico se associato a esercizio fisico e adeguato apporto proteico; anche l'aderenza a un pattern alimentare di tipo mediterraneo è stata associata a una minore fragilità e a una migliore performance fisica nel paziente anziano diabetico.[30] Sul piano farmacologico, infine, l'uso di metformina è stato associato, in specifiche popolazioni di pazienti diabetici, a una riduzione del rischio di sarcopenia, osservazione che richiede tuttavia conferma in studi prospettici dedicati.[10]

Dal punto di vista fisiopatologico, la perdita di massa magra osservata in corso di terapia con GLP-1 RA riconosce meccanismi molteplici, in parte sovrapponibili a quelli della sarcopenia età-correlata: l'azione anoressizzante centrale del farmaco riduce l'apporto calorico e proteico complessivo, con un'assunzione di proteine che, in una quota rilevante di pazienti, risulta inferiore alla soglia minima raccomandata; la riduzione dei livelli di insulina e di IGF-1 associata al calo ponderale compromette la via di segnalazione anabolica PI3K-Akt-mTOR a livello del muscolo scheletrico, mentre l'attivazione dell'asse dello stress, con incremento del cortisolo circolante, promuove la proteolisi muscolare attraverso il sistema ubiquitina-proteasoma; a ciò si aggiunge, in una parte dei pazienti, una riduzione dell'attività fisica correlata alla sensazione di affaticamento.[31] Sulla base di queste osservazioni, sono state proposte raccomandazioni pratiche per la preservazione della massa magra in corso di terapia incretino-mimetica, che includono un apporto proteico target di 1,2-1,6 g/kg di peso corporeo al giorno (con una soglia minima di 0,4-0,5 g/kg/die per prevenire l'atrofia muscolare), distribuito in quote di circa 20-25 g per pasto al fine di massimizzare la sintesi proteica muscolare, l'eventuale supplementazione con aminoacidi ramificati, leucina, β-idrossi-β-metilbutirrato (HMB) o creatina nei pazienti a maggior rischio, e un monitoraggio periodico della composizione corporea mediante DXA o bioimpedenziometria per l'identificazione precoce di una perdita di massa magra sproporzionata rispetto al calo ponderale complessivo.[31]

L'interesse per questo tema ha portato, negli ultimi anni, alla progettazione di studi randomizzati controllati specificamente dedicati a testare l'efficacia di interventi

combinati di esercizio fisico e supplementazione proteica nel prevenire la perdita di massa muscolare indotta da semaglutide e tirzepatide: lo studio LEAN-PREP, attualmente in corso, randomizza i pazienti in trattamento con questi farmaci a quattro bracci — cura standard, allenamento di resistenza domiciliare, supplementazione proteica (target 1,6 g/kg/die) o combinazione dei due interventi — valutando come esito primario l'area di sezione trasversa del muscolo quadricipite femorale mediante risonanza magnetica, oltre a forza muscolare, composizione corporea e controllo glicemico come esiti secondari.[32] La progettazione di questo tipo di studi conferma, a livello internazionale, la rilevanza clinica crescente attribuita alla valutazione degli effetti di SGLT2i, GLP-1 RA e tirzepatide sulla componente muscolare, e sottolinea l'importanza di strumenti di monitoraggio semplici, riproducibili e applicabili nella pratica clinica quotidiana — quali l'handgrip strength test e la bioimpedenziometria adottati nel presente lavoro — per identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di declino funzionale muscolare in corso di terapia.

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Alla luce di quanto esposto, il diabete mellito di tipo 2 si configura non solo come una patologia metabolica caratterizzata da iperglicemia cronica e complicanze micro e macrovascolari classicamente descritte, ma anche come una condizione in grado di influenzare negativamente la massa e la funzione muscolare, con implicazioni rilevanti sulla qualità di vita, sulla fragilità e sulla prognosi funzionale del paziente. Parallelamente, l'introduzione nella pratica clinica di SGLT2i e GLP-1 RA, farmaci oggi ampiamente utilizzati per il loro documentato beneficio cardio-renale e metabolico, pone l'interrogativo di un loro possibile impatto, favorevole o sfavorevole, sulla componente muscolare, che merita di essere indagato con strumenti semplici, riproducibili e applicabili nella pratica clinica quotidiana quali l'handgrip strength test e la valutazione bioimpedenziometrica delle masse corporee. È in questo contesto che si inserisce il presente lavoro di tesi, volto a valutare la forza muscolare e la composizione corporea in una popolazione di pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con inibitori di SGLT2 e/o agonisti recettoriali del GLP-1.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Strumenti e metodiche di valutazione utilizzati

Per la valutazione antropometrica, della forza muscolare e della composizione corporea dei pazienti arruolati nello studio sono stati impiegati tre strumenti di uso clinico corrente, scelti per la loro semplicità, economicità, riproducibilità e applicabilità ambulatoriale, caratteristiche che li rendono particolarmente adatti all'impiego routinario nella pratica clinica diabetologica.

3.1.1 Metro a nastro per la misurazione della circonferenza addominale

La circonferenza addominale (o circonferenza vita) è stata misurata mediante un comune metro a nastro anelastico, "a tensione costante", secondo il protocollo standardizzato raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nell'ambito del programma STEPS.[33] Il paziente viene posizionato in stazione eretta, con i piedi uniti e il peso corporeo distribuito in maniera uniforme su entrambi gli arti, le braccia rilassate lungo i fianchi e l'addome scoperto. Il punto di repere anatomico corrisponde al punto medio tra il margine inferiore dell'ultima costa palpabile e il margine superiore della cresta iliaca; il nastro viene fatto scorrere orizzontalmente attorno all'addome a questo livello, verificando che rimanga parallelo al pavimento sia anteriormente sia posteriormente, aderente alla cute ma senza comprimerla. La lettura viene effettuata al termine di un'espirazione normale, per standardizzare l'effetto dei movimenti respiratori sul diametro addominale. Il valore, espresso in centimetri, rappresenta un indicatore semplice e ben validato di adiposità viscerale e si correla strettamente con il rischio cardiometabolico, risultando complementare rispetto all'indice di massa corporea nella stratificazione del rischio del paziente diabetico.

3.1.2 Dinamometro per il test della forza di prensione (handgrip test)

La forza muscolare degli arti superiori è stata valutata mediante dinamometro manuale digitale Camry EH101 (Camry Electronic Co., Ltd.),[34] lo strumento di riferimento per la misurazione della forza di prensione in ambito clinico e di ricerca.[35] Si tratta di un dispositivo costituito da un'impugnatura regolabile dotata di un sensore elettronico (cella

di carico) che rileva la pressione esercitata dal paziente durante la presa e la converte elettronicamente in un valore numerico, visualizzato su un display LCD calibrato in chilogrammi (range 0-90 kg, risoluzione 0,1 kg) e dotato di memoria automatica che registra il valore di picco raggiunto durante la contrazione. Rispetto ai precedenti modelli a trasduzione idraulica, il dinamometro digitale offre una maggiore accuratezza e riproducibilità della misura, oltre alla possibilità di memorizzare elettronicamente i valori rilevati. Secondo il protocollo standardizzato più diffuso (Southampton Protocol), il paziente viene testato in posizione seduta, su una sedia con schienale e braccioli fissi, con l'avambraccio appoggiato sul bracciolo, il gomito flesso a 90° e il polso in posizione neutra appena oltre il margine del bracciolo, pollice rivolto verso l'alto. Vengono eseguite tre misurazioni per ciascuna mano, alternando la mano destra e la mano sinistra a partire dalla mano dominante, e ai fini dell'analisi viene generalmente considerato il valore massimo (o la media) delle tre prove per lato. Il test dell'handgrip rappresenta oggi lo strumento più utilizzato per la diagnosi di sarcopenia negli algoritmi delle principali società scientifiche internazionali (EWGSOP2, AWGS), in ragione della sua rapidità, non invasività ed elevata correlazione con la forza muscolare globale e con outcome clinici rilevanti quali fragilità, disabilità e mortalità.

3.1.3 Analizzatore multifrequenza della composizione corporea Tanita MC-180MA

La composizione corporea è stata valutata mediante bioimpedenziometria (*Bioelectrical Impedance Analysis*, BIA), utilizzando l'analizzatore multifrequenza della composizione corporea Tanita MC-180MA, dispositivo medico di Classe III conforme alla Direttiva europea sui dispositivi medici. Il principio fisico su cui si basa la metodica consiste nell'invio, attraverso elettrodi a contatto con la cute (a livello di mani e piedi, secondo la configurazione a otto elettrodi tattili adottata dai modelli professionali Tanita), di una debole e innocua corrente elettrica alternata, che attraversa i diversi tessuti corporei incontrando una resistenza, o impedenza, variabile in funzione della loro composizione: i tessuti magri, ricchi di acqua ed elettroliti, sono buoni conduttori e oppongono una resistenza minore al passaggio della corrente, mentre il tessuto adiposo, povero di acqua, si comporta da relativo isolante, opponendo una resistenza maggiore.[36] Il Tanita MC-180MA impiega tecnologia multifrequenza, misurando l'impedenza a quattro frequenze

(5, 50, 250 e 500 kHz): le correnti a bassa frequenza non riescono a penetrare la membrana cellulare e ne misurano prevalentemente l'acqua extracellulare, mentre le correnti ad alta frequenza attraversano la membrana, consentendo la stima dell'acqua intracellulare e, per differenza, dell'acqua corporea totale.[36] I valori di resistenza e reattanza così ottenuti vengono elaborati mediante equazioni predittive validate, integrate con i dati antropometrici del paziente (peso, statura, età, sesso), per stimare in maniera non invasiva la massa grassa, la massa magra (*fat-free mass*), la massa muscolare scheletrica — totale e segmentaria, distinta per arti superiori, arti inferiori e tronco —, la massa ossea, l'acqua corporea totale, il metabolismo basale e il rating di grasso viscerale; lo strumento è validato per un range di età compreso tra 5 e 99 anni.[36] Il tempo di esecuzione dell'esame è inferiore al minuto e la sua natura non invasiva, rapida e ripetibile lo rende particolarmente indicato per il monitoraggio longitudinale della composizione corporea nel paziente diabetico, anche nel contesto di studi che ne valutino le variazioni in corso di terapia farmacologica con SGLT2 inibitori e GLP-1 agonisti.

3.2 Disegno dello studio e popolazione

Valutazione delle variazioni di forza muscolare misurata con handgrip test in pazienti anziani diabetici trattati con GLP1-RA e/o SGLT2-inibitori

Disegno dello studio: studio di coorte, osservazionale, prospettico.

Obiettivo: valutazione della variazione, dalla visita T0 al follow-up, della forza muscolare isometrica (tramite handgrip) in rapporto alle variazioni di peso corporeo e ai parametri bioimpedenziometrici in pazienti trattati con SGLT2-inibitori e/o GLP1-receptor agonist (GLP1-RA) che afferiscono presso la UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, IRCCS INRCA, Ancona.

Criteri di eleggibilità

Criteri di inclusione:

- Età ≥ 65 anni
- Indicazione a nuova prescrizione di SGLT2-i e/o GLP1-RA, oppure paziente già in trattamento con questi farmaci

Criteri di esclusione:

- Controindicazione alla terapia con SGLT2-i o GLP1-RA
- eGFR < 20 mL/min/1,73 mq
- Patologie neuromuscolari o ortopediche che limitino la corretta valutazione della forza di presa
- Mancata collaborazione o incapacità a eseguire il test

3.3 Procedura operativa

Esecuzione dell'handgrip: in posizione seduta, gomito flesso a 90° e polso in posizione neutra, 3 misurazioni alla massima forza con la mano destra e 3 con la mano sinistra, con una pausa di almeno 30 secondi fra una misurazione e l'altra; fa riferimento il valore massimo raggiunto, indipendentemente dalla lateralità di mano.

Per i pazienti in cui è possibile, viene inoltre effettuata la bioimpedenziometria.

Tempistiche per handgrip e bioimpedenziometria: alla prima visita (T0) e al follow-up (dopo almeno 3 mesi da T0), come da pratica clinica.

Dati aggiuntivi da raccogliere:

- Ad entrambe le visite: nome del principio attivo e dose in mg di SGLT2 e GLP1-RA, terapia antipertensiva, terapia ipolipemizzante
- Esami ematici (se disponibili da pratica clinica): emoglobina, emoglobina glicata, sodio, potassio, creatinina, eGFR-EPI, colesterolo totale, trigliceridi, HDL, LDL-C, microalbuminuria
- Peso, altezza, BMI, circonferenza della vita
- Anamnesi: ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito di tipo 2 e durata (n° anni dalla diagnosi), cardiopatia ischemica, ateromasia carotidea (per il dettaglio completo si rimanda alla CRF in formato Excel)

3.4 Analisi statistica

Ai fini delle analisi statistiche, la sarcopenia è stata definita operativamente in base ai criteri EWGSOP2 richiamati al paragrafo 1.7.1 (Tabella 2), sulla base della sola riduzione della forza di prensione manuale rilevata mediante handgrip test (< 27 kg negli uomini, < 16 kg nelle donne), corrispondente alla categoria di "sarcopenia probabile" prevista

dall'algoritmo diagnostico EWGSOP2; tale criterio è stato adottato in quanto il disegno dello studio non prevedeva la valutazione della velocità del cammino, mentre i parametri di composizione corporea rilevati mediante BIA (massa muscolare, acqua corporea, massa grassa) sono stati impiegati come variabili di esito secondarie e come covariate nelle analisi di correlazione, piuttosto che come criterio diagnostico di conferma.

L'analisi statistica è stata condotta mediante il software Statistical Package for Social Science (SPSS Inc., Chicago, IL). Come livello di significatività statistica (2-tailed) è stato assunto un valore $p < 0,05$. Le variabili continue sono state espresse come media ± deviazione standard (DS); le variabili categoriche come percentuale.

Il confronto tra i valori rilevati alla visita basale (T0) e al follow-up è stato condotto mediante T-test per campioni appaiati; per le variabili categoriche appaiate, quale la presenza di sarcopenia, è stato utilizzato il test di McNemar. Le associazioni tra la variazione della forza di presa e le variazioni dei parametri antropometrici e bioimpedenziometrici sono state valutate mediante il coefficiente di correlazione di Pearson, anche in analisi di correlazione parziale con correzione per età, sesso e presenza di sarcopenia. Il confronto tra i sottogruppi terapeutici (SGLT2-inibitori, GLP1-RA, terapia di combinazione) è stato effettuato mediante analisi della varianza a una via (ANOVA), con correzione post-hoc di Bonferroni.

4. RISULTATI

4.1 Popolazione dello studio

Sono stati arruolati 36 pazienti (61,1% uomini, 38,9% donne). L'età media era di 71,8 ± 5,5 anni, con una durata media di malattia diabetica di 20,6 ± 15,7 anni. Al basale (T0) il peso medio era 83,8 ± 14,5 kg, il BMI 29,3 ± 5,2 kg/m² e la circonferenza vita 102,2 ± 12,9 cm. Le comorbidità più frequenti erano l'ipertensione arteriosa (88,9%), l'ateromasia carotidea (91,2%), la dislipidemia (58,3%) e la cardiopatia ischemica (33,3%). Il profilo glicometabolico mostrava una glicemia basale di 134,0 ± 30,3 mg/dl e un'emoglobina glicata di 54,8 ± 6,6 mmol/mol. Il 38,9% dei pazienti era in trattamento con soli SGLT2-inibitori, il 22,2% con soli GLP1-RA e il 38,9% con la combinazione dei due farmaci; il 91,7% assumeva anche terapia ipolipemizzante e il 75,0% terapia antipertensiva.

Al basale, la forza isometrica media (handgrip) era 28,8 ± 10,5 kg, l'acqua corporea totale 42,8 ± 7,9 L, la massa muscolare scheletrica 58,2 ± 12,2 kg e la massa grassa 21,1 ± 9,9 kg (24,4 ± 9,9% del peso corporeo). Sulla base dei criteri applicati, 8 pazienti su 36 (22,2%) presentavano sarcopenia al basale. La bioimpedenziometria è stata eseguita in 33 dei 36 pazienti arruolati (91,7%).

Le medesime caratteristiche sono riportate, in forma tabellare, nelle Tabelle 3-5.

Tabella 3 — Caratteristiche demografiche e antropometriche (T0; n = 36)

Parametro	Valore
Sesso (M/F)	61,1% / 38,9%
Età, anni	71,8 ± 5,5
Durata di malattia, anni	20,6 ± 15,7
Peso, kg	83,8 ± 14,5
BMI, kg/m²	29,3 ± 5,2
Circonferenza vita, cm	102,2 ± 12,9

Tabella 4 — Comorbidità e terapia farmacologica (T0; n = 36)

Parametro	Valore
Ipertensione arteriosa	88,9%
Ateromasia carotidea	91,2%
Dislipidemia	58,3%
Cardiopatia ischemica	33,3%
Glicemia basale, mg/dl	134,0 ± 30,3
Emoglobina glicata, mmol/mol	54,8 ± 6,6
Solo SGLT2-inibitori	38,9%
Solo GLP1-RA	22,2%
Combinazione SGLT2i + GLP1-RA	38,9%
Terapia ipolipemizzante	91,7%
Terapia antipertensiva	75,0%

Tabella 5 — Forza muscolare e composizione corporea, BIA (T0; n = 36)

Parametro	Valore
Forza di prensione (handgrip), kg	28,8 ± 10,5
Acqua corporea totale, L	42,8 ± 7,9
Massa muscolare scheletrica, kg	58,2 ± 12,2
Massa grassa, kg (%)	21,1 ± 9,9 (24,4%)
Sarcopenia al basale	8/36 (22,2%)

4.2 Variazioni tra T0 e il follow-up

Il follow-up è stato eseguito dopo una media di 204,6 ± 31,2 giorni (circa 6,8 mesi) dalla visita basale. Nell'intera coorte si è osservata una riduzione significativa del peso corporeo (-1,5 kg; $p = 0,004$) e del BMI (-0,66 kg/m²; $p < 0,001$), mentre la circonferenza vita non si è modificata in maniera significativa ($p = 0,710$).

Anche i parametri bioimpedenziometrici hanno mostrato variazioni significative: l'acqua corporea totale si è ridotta di 1,7 L (p = 0,001) e la massa muscolare scheletrica di 2,5 kg (p = 0,017), mentre la percentuale di massa grassa è aumentata di 2,5 punti percentuali (p = 0,010); la massa grassa in valore assoluto ha mostrato solo un trend non significativo all'aumento (p = 0,102).

La forza di presa, al contrario, non si è modificata in modo significativo nell'intera coorte (28,8 ± 10,5 kg a T0 vs 29,1 ± 10,2 kg al follow-up; p = 0,613), così come la prevalenza di sarcopenia, rimasta invariata al 22,2% (2 pazienti hanno sviluppato sarcopenia nel corso del follow-up, 2 sono usciti dalla condizione; test di McNemar, p = 1,000) (Figura 4).

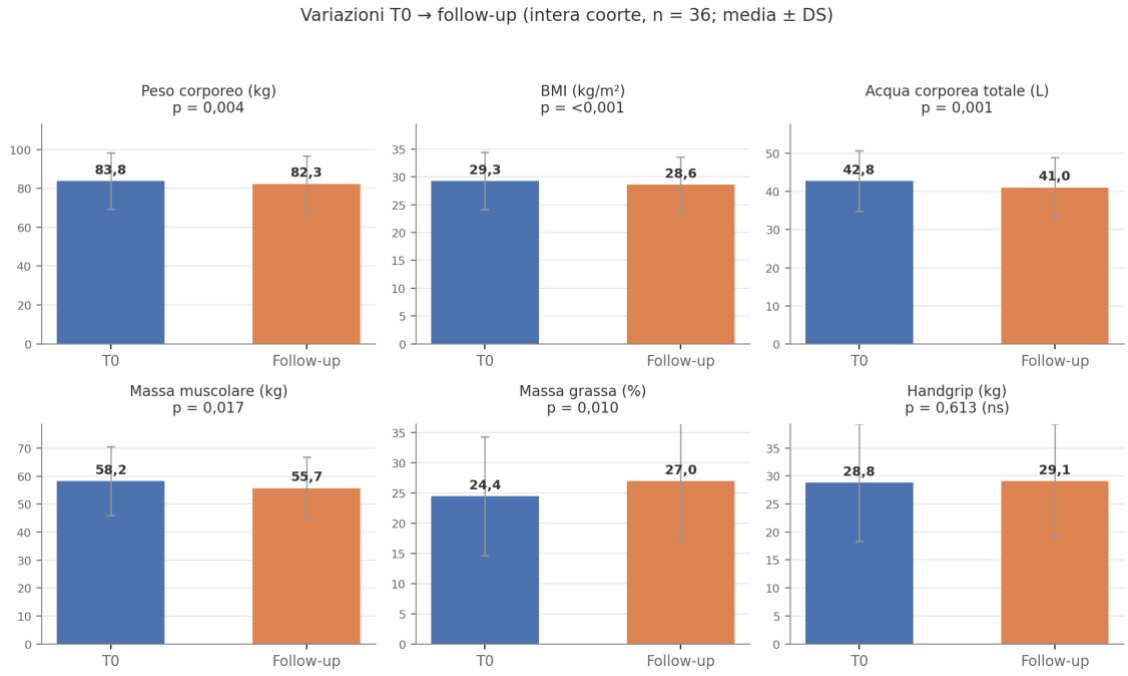


Figura 4 — Variazioni T0 → follow-up sull'intera coorte (n = 36; media ± DS)

4.3 Differenze in base alla terapia

Stratificando per tipo di terapia, i pazienti in trattamento con soli SGLT2-inibitori (n = 15) hanno mostrato un trend, non significativo, di riduzione della massa muscolare (-4,3 kg; p = 0,051) e di aumento della massa grassa (+3,4 kg; p = 0,146), con una forza di presa sostanzialmente stabile (+0,9 kg; p = 0,370). Nei pazienti in trattamento con GLP1-RA, da soli o in combinazione (n = 21), si è invece osservata una riduzione significativa dell'acqua corporea totale (-2,1 L; p = 0,008) e un aumento significativo della percentuale di massa grassa (+2,4 punti percentuali; p = 0,030), mentre la massa muscolare non si è modificata in modo significativo (p = 0,177) e la forza di presa è rimasta stabile (-0,2 kg; p = 0,806) (Figura 5).

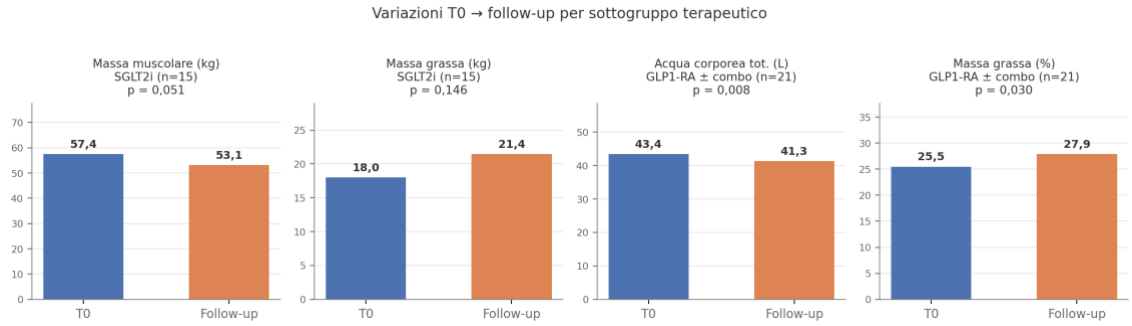


Figura 5 — Variazioni T0 → follow-up per sottogruppo terapeutico

4.4 Correlazioni tra variazione della forza e composizione corporea

Nell'intera coorte, la variazione della forza di presa è risultata correlata positivamente alla variazione percentuale della massa grassa (r = 0,373; p = 0,032; n = 33), mentre non è emersa alcuna correlazione significativa con la variazione di BMI, circonferenza vita o massa muscolare.

Nel sottogruppo in trattamento con soli SGLT2-inibitori, la riduzione della circonferenza vita è risultata significativamente correlata a un aumento della forza di presa (r = -0,568; p = 0,027) (Figura 6): questa associazione si è mantenuta, e anzi rafforzata, dopo aggiustamento per il sesso (r = -0,568; p = 0,034) e per la presenza di sarcopenia (r = -0,599; p = 0,024), mentre si è attenuata dopo aggiustamento per l'età (r = -0,421; p = 0,134). Nel sottogruppo in trattamento con GLP1-RA, da soli o in combinazione, non è

emersa alcuna correlazione significativa tra variazione della forza e variazioni di BMI, circonferenza vita o composizione corporea.

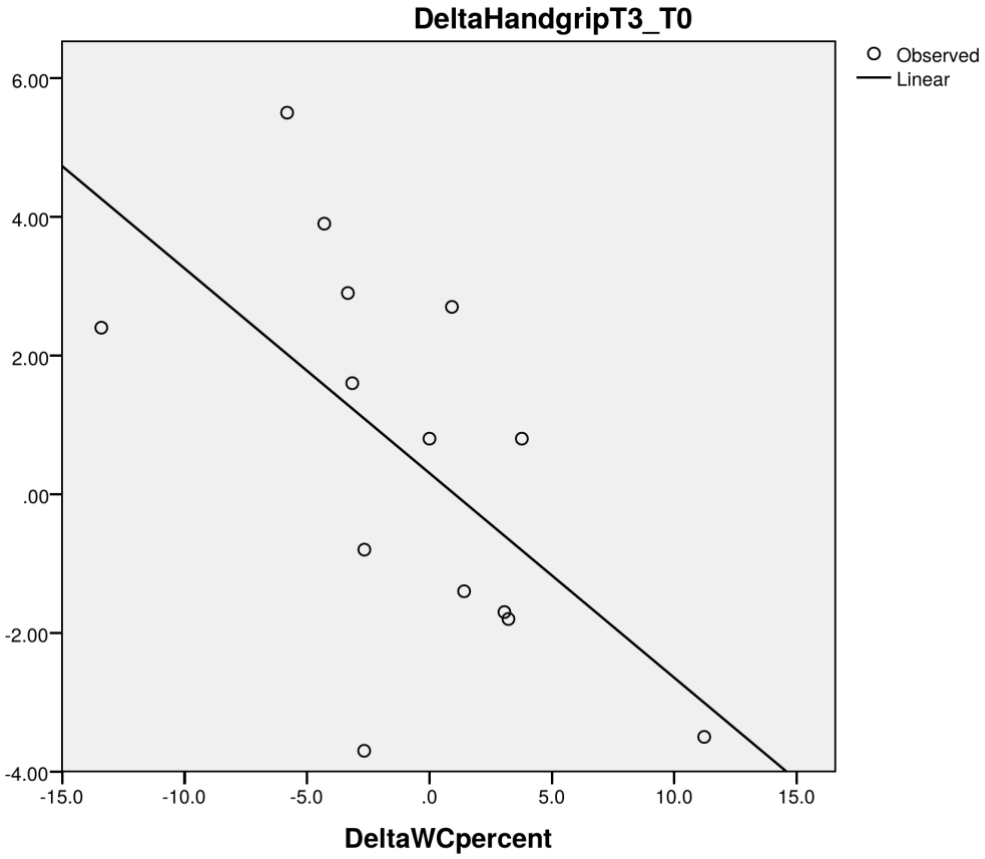


Figura 6 — Correlazione tra variazione della circonferenza vita e variazione della forza di presa nel sottogruppo SGLT2i (n = 15); r = -0,568, p = 0,027

Per completezza, le Tabelle 6 e 7 riportano tutti i coefficienti di correlazione (r di Pearson) calcolati tra la variazione della forza di presa e le variazioni dei parametri antropometrici e di composizione corporea, per l'intera coorte e per i due sottogruppi terapeutici distinguibili nel database SPSS: pazienti in trattamento con soli SGLT2-inibitori e pazienti in trattamento con GLP1-RA, da soli o in associazione a SGLT2-inibitori. Il database di analisi non consente di isolare ulteriormente la sola monoterapia con GLP1-RA dalla terapia di combinazione, per cui questi due regimi sono qui considerati congiuntamente.

Tabella 6 — Correlazione tra variazione della forza di presa e variazione di BMI e circonferenza vita

Parametro	Intera coorte (N = 36)	Solo SGLT2-inibitori (N = 15)	GLP1-RA ± combinazione (N = 21)
Δ BMI (%)	r = 0,043; p = 0,804	r = -0,140; p = 0,618	r = 0,153; p = 0,508
Δ Circonferenza vita (%)	r = -0,244; p = 0,151	r = -0,568; p = 0,027	r = 0,065; p = 0,779

Tabella 7 — Correlazione tra variazione della forza di presa e variazione della composizione corporea (BIA)

Parametro	Intera coorte (N = 33)	Solo SGLT2-inibitori (N = 12)	GLP1-RA ± combinazione (N = 21)
Δ Massa muscolare (%)	r = -0,190; p = 0,289	r = -0,051; p = 0,874	r = -0,240; p = 0,295
Δ Massa grassa (%)	r = 0,373; p = 0,032	r = 0,405; p = 0,192	r = 0,338; p = 0,134

In nessuno dei due sottogruppi terapeutici la variazione della forza di presa è risultata correlata in modo significativo alla variazione della massa muscolare o della massa grassa; l'unica correlazione significativa per sottogruppo resta quella, già descritta, tra riduzione della circonferenza vita e aumento della forza nel gruppo in sola terapia con SGLT2-inibitori. Va inoltre precisato che nel database SPSS la variazione ponderale è stata analizzata unicamente come variazione percentuale del BMI (indice normalizzato per l'altezza, dunque non sovrapponibile al peso assoluto): non è disponibile, tra le analisi fornite, una correlazione calcolata sulla variazione assoluta del peso corporeo in kg.

4.5 Analisi stratificata per età nel sottogruppo SGLT2i

Poiché, come riportato al paragrafo 4.4, la correlazione tra riduzione della circonferenza vita e aumento della forza di presa nel sottogruppo in sola terapia con SGLT2-inibitori si attenuava dopo aggiustamento per l'età (r = -0,421; p = 0,134), è stata condotta un'analisi

stratificata rispetto all'età media della coorte in studio (71,7 anni), al fine di verificare se tale associazione fosse guidata in particolare dai pazienti più anziani.

L'analisi ha evidenziato come l'associazione sia significativa esclusivamente nei pazienti di età superiore alla media: nei pazienti con età > 71,7 anni la correlazione tra riduzione della circonferenza vita e aumento della forza di presa si conferma infatti significativa ($r = -0,71$; $p = 0,05$), mentre nei pazienti con età < 71,7 anni la stessa correlazione non raggiunge la significatività statistica ($r = -0,24$; $p = 0,15$). Questo dato suggerisce come il beneficio funzionale associato alla riduzione della circonferenza vita nei pazienti in trattamento con SGLT2-inibitori possa essere particolarmente rilevante nella fascia di popolazione più anziana della coorte in studio.

4.6 Discussione

Secondo l'ultima edizione dell'IDF Diabetes Atlas, nel 2024 quasi 589 milioni di adulti nel mondo convivevano con il diabete, con una proiezione di 853 milioni entro il 2050. Il dato che più ci interessa è che quasi un ultra-65enne su quattro, il 23,7%, ne è affetto: una proporzione quasi doppia rispetto alla popolazione adulta generale. E il 63% dei decessi per diabete avviene proprio in soggetti sopra i 60 anni. Nell'anziano, dunque, il diabete di tipo 2 non è solo una malattia metabolica, ma un determinante primario di mortalità, disabilità e assorbimento di risorse sanitarie.

In questo scenario si inserisce la sarcopenia, oggi riconosciuta come una vera e propria malattia muscolare, con un codice ICD-10-CM dedicato. I criteri EWGSOP2 del 2019 la definiscono come una malattia muscolare progressiva e generalizzata, caratterizzata da riduzione concomitante di massa e di forza muscolare, misurata attraverso la forza di prensione, con soglie diagnostiche di 27 chilogrammi per l'uomo e 16 per la donna. Nella popolazione anziana generale la prevalenza oscilla tra il 10 e il 16%; nel paziente diabetico sale fino al 18% in pooled analysis, con un rischio maggiorato del 55% rispetto ai soggetti non diabetici.

Il legame tra diabete e muscolo è bidirezionale e passa attraverso quattro meccanismi principali. L'insulino-resistenza muscolare blocca la via anabolica mTORC1 e attiva le vie cataboliche mediate da FOXO1, spostando l'equilibrio verso la proteolisi. L'infiammazione cronica di basso grado, sostenuta da interleuchina-6, TNF-alfa e

proteina C-reattiva, alimenta ulteriormente queste cascate. A questo si aggiunge la miosteatosi, l'infiltrazione di grasso nel e tra i fasci muscolari, per cui la forza cala più di quanto suggerisca la sola massa misurata con la bioimpedenziometria. I principali fattori di rischio restano l'età avanzata, lo scarso controllo glicemico, la lunga durata di malattia e il maggior grasso viscerale.

In questo quadro si collocano gli SGLT2 inibitori e gli agonisti del GLP-1, che agiscono con meccanismi diversi ma convergenti sul piano del bilancio energetico: i primi inducono glicosuria e una perdita calorica cronica per via renale; i secondi agiscono a livello centrale aumentando la sazietà e rallentando lo svuotamento gastrico. Il risultato, in entrambi i casi, è un calo ponderale, in alcuni casi anche marcato con gli agonisti del GLP-1. Il punto critico, però, è che fino al 50% di questa perdita di peso può riguardare la massa magra, inclusa la componente muscolare: un effetto collaterale del successo terapeutico che merita attenzione clinica, specialmente nell'anziano.

Nel paziente anziano questo rischio assume infatti un significato particolare. Rispetto all'adulto più giovane, l'anziano parte spesso da una massa e una forza muscolare già fisiologicamente ridotte, presenta una resistenza anabolica che limita la capacità di rigenerare il tessuto muscolare, è più esposto a un apporto proteico inadeguato e recupera con maggiore difficoltà anche dopo la sospensione del farmaco. La letteratura più recente descrive quindi, in questo sottogruppo, un rischio concreto di evoluzione verso un aggravamento della sarcopenia, con una divergenza età-dipendente tra la traiettoria della massa grassa e quella della massa muscolare nel tempo.

Da queste premesse nasce l'obiettivo del nostro studio, condotto presso l'Unità Operativa di Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'IRCCS INRCA di Ancona: valutare la variazione della forza muscolare, misurata con il test dell'handgrip, e della composizione corporea, misurata con bioimpedenziometria, in un breve-medio periodo di tempo, in pazienti anziani con diabete di tipo 2 in trattamento con SGLT2i e/o GLP-1 RA.

Si tratta di uno studio di coorte, osservazionale e prospettico. Sono stati inclusi pazienti di età pari o superiore a 65 anni, con terapia già in corso con SGLT2i e/o GLP-1 RA, escludendo controindicazioni a queste terapie, un filtrato glomerulare inferiore a 20 millilitri al minuto, patologie che limitassero il test di forza, o una mancata collaborazione

all'esame. Il follow-up medio è stato di 204,6 più o meno 31,2 giorni, circa 6,8 mesi dopo la visita basale.

La popolazione finale comprende 36 pazienti, con un'età media di 71,8 più o meno 5,5 anni e una durata media di malattia di 20,6 più o meno 15,7 anni: una coorte, quindi, non solo anziana ma con diabete di lunga durata. Il BMI medio era 29,3, la sarcopenia era già presente al basale nel 22,2% dei pazienti, pari a 8 su 36. La distribuzione per sesso era del 61,1% uomini e 38,9% donne, con l'88,9% dei pazienti iperteso. Dal punto di vista terapeutico, il 38,9% era in trattamento con soli SGLT2 inibitori, il 22,2% con soli agonisti del GLP-1 e il 38,9% con una combinazione delle due classi.

Nell'intera coorte, dal basale al follow-up, abbiamo osservato una riduzione significativa del peso corporeo, di 1,5 chilogrammi, del BMI, di 0,66 kg/mq, e della massa muscolare, di 2,5 chilogrammi. La massa grassa percentuale è aumentata di 2,5 punti, mentre l'acqua corporea totale si è ridotta di 1,7 litri. La forza di presa, invece, è rimasta sostanzialmente stabile, da 28,8 a 29,1 chilogrammi, così come la prevalenza di sarcopenia, invariata al 22,2%. Il dato più rassicurante è dunque questo: nel breve-medio termine, la forza di presa si conferma stabile nell'intera coorte.

Scomponendo l'analisi per tipo di terapia emergono profili opposti. Nel sottogruppo in sola terapia con SGLT2 inibitori, quindici pazienti, a calare maggiormente è stata la massa muscolare, 4,3 chilogrammi, un trend al limite della significatività, mentre la forza di presa è rimasta stabile. Nel gruppo trattato con GLP-1 RA, da soli o in combinazione, 21 pazienti, a calare in modo significativo è stata soprattutto l'acqua corporea totale, 2,1 litri, e la massa grassa percentuale è aumentata significativamente di 2,4 punti (contro quello che ci si potrebbe aspettare); anche qui la forza di presa è rimasta stabile. In sintesi: nei pazienti SGLT2i sembrerebbe calare soprattutto la massa muscolare, nei pazienti GLP1-RA cala soprattutto l'acqua corporea, ma in entrambi i gruppi la forza si mantiene.

Il risultato che riteniamo più rilevante di tutto il lavoro riguarda proprio il sottogruppo in sola terapia con SGLT2i. In questi quindici pazienti, la riduzione della circonferenza vita si associa in modo significativo a un aumento della forza di presa, significativo anche dopo aggiustamento per sesso e sarcopenia. Stratificando per età, rispetto a una soglia di 71,7 anni (mediana della nostra popolazione), l'associazione risulta ancora più marcata nei pazienti più anziani della coorte, mentre nei più giovani si perde. Il beneficio

funzionale legato alla riduzione dell'adiposità viscerale, mostrato dalla riduzione della circonferenza vita, sembra dunque più rilevante sulla forza muscolare proprio nei pazienti più anziani. Nella sottopopolazione con GLP-1 RA, nessuna associazione è emersa fra il calo ponderale o del grasso/massa magra corporea con la forza di presa e quindi l'impatto sulla sarcopenia.

Questo risultato si inserisce coerentemente nella letteratura più recente. Per gli SGLT2 inibitori, uno studio su pazienti anziani diabetici che ha confrontato dapagliflozin ed empagliflozin ha mostrato un effetto eterogeneo sulla massa muscolare, ma nessun peggioramento di fragilità o performance fisica[23]: un quadro coerente con la nostra coorte, dove la forza di presa nel sottogruppo SGLT2i si è mantenuta stabile, anzi migliorata nei pazienti più anziani insieme al calo della circonferenza vita. Per gli agonisti del GLP-1, invece, la letteratura segnala un rischio di declino della forza che emerge soprattutto con follow-up più lunghi, oltre i dodici-ventiquattro mesi: uno studio di coorte su pazienti anziani in terapia con semaglutide ha infatti documentato un peggioramento della forza di presa dopo i primi sei mesi.[26] Il nostro follow-up più breve, di circa sette mesi, potrebbe quindi spiegare l'assenza di associazioni sfavorevoli nel sottogruppo GLP-1 RA: un dato da interpretare con cautela, non come una rassicurazione definitiva.

In conclusione, l'analisi condotta sull'intera coorte non ha evidenziato variazioni significative della forza di prensione né della prevalenza di sarcopenia nel breve-medio termine: un dato rassicurante rispetto al timore di una perdita di forza muscolare indotta da tali terapie nel paziente anziano. Il risultato di maggior rilievo emerge però dal sottogruppo trattato con soli SGLT2i, dove la riduzione della circonferenza vita si associa a un aumento della forza di presa, più marcato nei pazienti più anziani. Questi risultati vanno letti alla luce di alcuni limiti: una casistica limitata di 36 pazienti, l'assenza di un gruppo di controllo, e variazioni di peso e BMI complessivamente contenute, la mancanza di indici di fragilità e l'inclusione, nel complesso, di una popolazione scarsa di grandi anziani fragili.

4.7 Conclusioni

L'analisi statistica condotta sull'intera coorte non ha evidenziato variazioni significative della forza di prensione né della prevalenza di sarcopenia nel breve-medio termine,

mentre è emersa una correlazione significativa, sebbene di entità moderata, tra la variazione della forza e quella della massa grassa percentuale ($r = 0,373$; $p = 0,032$). Il dato di maggior rilievo emerge tuttavia dal sottogruppo in trattamento con soli SGLT2-inibitori, nel quale la riduzione della circonferenza vita si è associata in maniera significativa a un aumento della forza di presa, associazione risultata più marcata nei pazienti di età superiore alla media della coorte (> 71,7 anni). Tali risultati, ottenuti su una casistica limitata, in assenza di un gruppo di controllo e in una coorte con variazioni di peso corporeo e di BMI complessivamente contenute, necessitano di conferma su casistiche più ampie e con follow-up prolungato.

5. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026*. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S27.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 11ª edizione. Bruxelles, 2025.
3. Ministero della Salute. *Relazione al Parlamento sulle condizioni di salute del Paese e sui livelli di assistenza erogati*; Istituto Superiore di Sanità, sistema di sorveglianza PASSI/PASSI d'Argento (Epicentro ISS).
4. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. *Type 2 diabetes mellitus*. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15019.
5. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. *Sarcopenia*. Lancet. 2019;393:2636-2646.
6. Yuan S, Larsson SC. *Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences*. Metabolism. 2023;144:155533.
7. Buch A, Eldor R, Ben-Yehuda A, et al. *Validation of a multi-frequency bioelectrical impedance analysis device for the assessment of body composition in older adults with type 2 diabetes*. Nutrition & Diabetes (Springer Nature), 2022;12:45.
8. Gao Q, Mei F, Shang Y, et al. *Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: a systematic review and meta-analysis*. Clin Nutr. 2021;40:4633-4641.
9. Feng L, et al. *Type 2 diabetes mellitus related sarcopenia: a type of muscle loss distinct from sarcopenia and disuse muscle atrophy*. Front Endocrinol / PMC11157032, 2024.
10. Feng L, Gao Q, Hu K, et al. *Prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with diabetes: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107:1470-1483.
11. Ai Y, Xu R, Liu L. *The prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. Diabetol Metab Syndr. 2021;13:93.

12. Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, et al. *Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risk of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis*. Calcif Tissue Int. 2020;107:453-463.

13. Huang Y, Yan J, Zhu H, et al. *Low thigh muscle strength in relation to myosteatosis in patients with type 2 diabetes mellitus*. Scientific Reports, 2023;13:1957.

14. Vallon V, Verma S. *Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function*. Annu Rev Physiol. 2021;83:503-528.

15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes* (EMPA-REG OUTCOME). N Engl J Med. 2015;373:2117-2128.

16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes* (DECLARE-TIMI 58). N Engl J Med. 2019;380:347-357.

17. Drucker DJ, et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy*. Signal Transduct Target Ther. 2024.

18. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes* (LEADER). N Engl J Med. 2016;375:311-322.

19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes* (SUSTAIN-6). N Engl J Med. 2016;375:1834-1844.

20. Neeland IJ, et al. *GLP-1RA Liraglutide & Semaglutide Improves Obesity-induced Body Composition*. Diabetes Metab Syndr Obes (Dove Medical Press).

21. Franchini M. *Una nuova classe terapeutica per il diabete di tipo 2: tirzepatide, un nuovo doppio agonista dei recettori GIP e GLP-1*. Tesi di Laurea Magistrale in Farmacia, Università degli Studi di Padova, relatore Prof.ssa A. Chilin, A.A. 2021/2022, cap. 6.

22. *Factors associated with sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus*. Frontiers in Endocrinology, 2026.

23. *Differential effects of dapagliflozin and empagliflozin on skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes*. Endocrine (Springer Nature), 2026.

24. *Effects of SGLT2 inhibitors on body composition and potential sarcopenia-related outcomes in type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis*. Frontiers in Endocrinology, 2026; e *The Effects of SGLT2 Inhibitors on Muscle Health in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Pharmacology Research & Perspectives, 2026.

25. Prokopidis K, et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and muscle strength changes in older adults: risks beyond muscle mass reductions*. British Journal of Pharmacology, 2026.

26. *Semaglutide therapy and accelerated sarcopenia in older adults with type 2 diabetes: a 24-month retrospective cohort study*, 2025.

27. Langer HT, Joshi AS, Müller-Werdan U, Norman K. *Causes of sarcopenia and frailty in people taking GLP1RAs*. Nature Reviews Endocrinology, 2026.

28. Alissou M, Demangeat T, Folope V, et al. *Impact of Semaglutide on fat mass, lean mass and muscle function in patients with obesity: The SEMALEAN study*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2026;28:112-121.

29. *Exercise and nutrition strategies for sarcopenia in older adults: evidence from a network meta-analysis based on EWGSOP and AWGS criteria*. Frontiers in Nutrition, 2025.

30. *Clinical Nutrition Strategies for the Prevention and Management of Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes*. Journal of Korean Diabetes, 2025;26(4):238.

31. Rossi G, Bucciarelli L, Mananguite C-L, et al. *Muscle loss and GLP-1R agonists use*. Acta Diabetologica, 2025.

32. Alawadhi AA, Gray S, et al. *LEAN mass Preservation with Resistance Exercise and Protein during semaglutide and tirzepatide therapy (LEAN-PREP study): a protocol for a randomised controlled trial*. BMJ Open, 2026.

33. World Health Organization. *STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance (STEPS)* — Parte 3, Sezione 5: Physical Measurements.

34. Camry Electronic Co., Ltd. *EH101 Digital Hand Dynamometer* — manuale d'istruzioni e specifiche tecniche: sensore elettronico a cella di carico, range 0-90 kg, risoluzione 0,1 kg, display LCD con memoria del valore di picco.

35. Roberts HC, et al. *A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies*; procedura standardizzata (Southampton Protocol) per la misurazione della grip strength, NIHR Southampton Biomedical Research Centre.

36. Tanita Corporation. *MC-180MA Body Composition Analyzer* — manuale d'istruzioni e specifiche tecniche: tecnologia BIA multifrequenza (5, 50, 250, 500 kHz), dispositivo medico di Classe III.