

# Diabete mellito e sarcopenia

## *Diabetes mellitus and sarcopenia*

Emanuela Orsi<sup>1</sup>, Beatrice Arosio<sup>2</sup>, Alessia Gaglio<sup>1</sup>, Veronica Resi<sup>1</sup>, Edoardo Locatelli<sup>3</sup>, Stefano Volpato<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; Unità di Geriatria e Ortogeriatrics, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2502a>

### ABSTRACT

*Sarcopenia is a progressive and generalized condition characterized by the loss of skeletal muscle mass, reduced muscle strength, and the decline of physical performance. In recent years, it has emerged as an important topic in both clinical and research settings, particularly due to its implications for frailty, disability, risk of falls, and mortality in older population. Type 2 diabetes is the chronic conditions most strongly associated with the development of sarcopenia. This review examines the most updated diagnostic definitions of sarcopenia, explores the main scientific evidence describing the pathophysiological link between diabetes and sarcopenia and the clinical consequences of this association and the available strategies for prevention and treatment.*

### KEYWORDS

*Sarcopenia, diabetes, frailty, functional decline.*

### INTRODUZIONE

Emanuela Orsi

La sarcopenia rappresenta un tema caldo e molto discusso negli ultimi anni e lo scopo di questa rassegna è quello di focalizzare i molteplici aspetti che la caratterizzano, considerando l'epidemiologia, la definizione e i meccanismi molecolari, l'associazione con le malattie metaboliche, fino alla sua prevenzione e al trattamento. L'invecchiamento rappresenta un periodo della vita correlato alla presenza della sarcopenia.

Negli ultimi decenni stiamo assistendo ad una drastica transizione demografica dovuta al fatto che l'aspettativa di vita media e il numero dei soggetti anziani e molto anziani è cresciuto rapidamente in tutto il mondo. Secondo il rapporto edito nel 2024 ad opera del Dipartimento degli Affari Economici e Sociali delle Nazioni Unite, il "World Population Prospects", l'aspettativa di vita media è ritornata a crescere dopo l'arresto avuto a causa della pandemia da Covid-19 (<https://population.un.org/wpp/>). Globalmente, l'aspettativa di vita alla nascita ha raggiunto i 73,3 anni nel 2024, con un aumento di 8,4 anni a partire dal 1995, e ulteriori riduzioni nel tasso di mortalità dovrebbero portare ad una longevità media di circa 77,4 anni nel 2054. Entro la metà del 2030, gli ultraottantenni supereranno i neonati (di età pari o inferiore ad un anno), raggiungendo i 265 milioni (<https://population.un.org/wpp/>).

Questa transizione demografica sta comportando un notevole incremento dell'incidenza delle principali patologie metaboliche e non, età correlate.

Di fatto l'invecchiamento è un processo dinamico necessario per adattarsi a tutti gli stimoli endogeni ed esogeni a cui ciascuno di noi è sottoposto durante l'arco dell'intera vita (1). Da questo ne deriva che le persone invecchiano in maniera differente e che lo stato di salute di persone della stessa età cronologica può variare drasticamente a causa della età biologica di queste stesse.

Infatti, come dimostrano le numerose evidenze epidemiologiche (2), pur essendoci alcuni fattori come ad esempio ipercolesterolemia, ipertensione, diabete mellito ed abitudine al fumo che aumentano il rischio di sviluppare le principali patologie correlate all'età, di fatto l'età dell'individuo e la sua biologia sono i fattori di rischio che influiscono in misura maggiore (3).

La sarcopenia però, è una condizione correlata non solo all'invecchiamento.

Recenti studi raccolti in una recente review, hanno dimostrato come il diabete mellito, in particolare di tipo 2 (DMT2), è sempre più riconosciuto come un fattore di rischio significativo per la perdita di massa e della funzione muscolare, tipiche della sarcopenia. D'altra parte, la presenza di sarcopenia nella persona con diabete, peggiora il controllo glicometabolico, innescando un circolo vizioso peggiorativo (4).

Anche negli individui obesi, sono comuni la perdita di massa e funzione muscolare a causa delle modifiche metaboliche legate allo stile di vita sedentario, all'eccesso di tessuto adiposo e alle patologie croniche associate.

L'unione di aspetti associati alla sarcopenia e all'obesità viene definita come obesità sarcopenica. Recentemente è stata pubblicato un Consensus Statement congiunta delle Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo (ESPEN) e dell'Associazione Europea per lo Studio dell'Obesità (EASO) per definire i criteri per screening e diagnosi (5).

L'associazione della sarcopenia con il diabete e l'obesità rappresenta un elemento peggiorativo per la prognosi delle due malattie, in termini sia di complicanze che di qualità della vita.

## DEFINIZIONE E DIAGNOSI

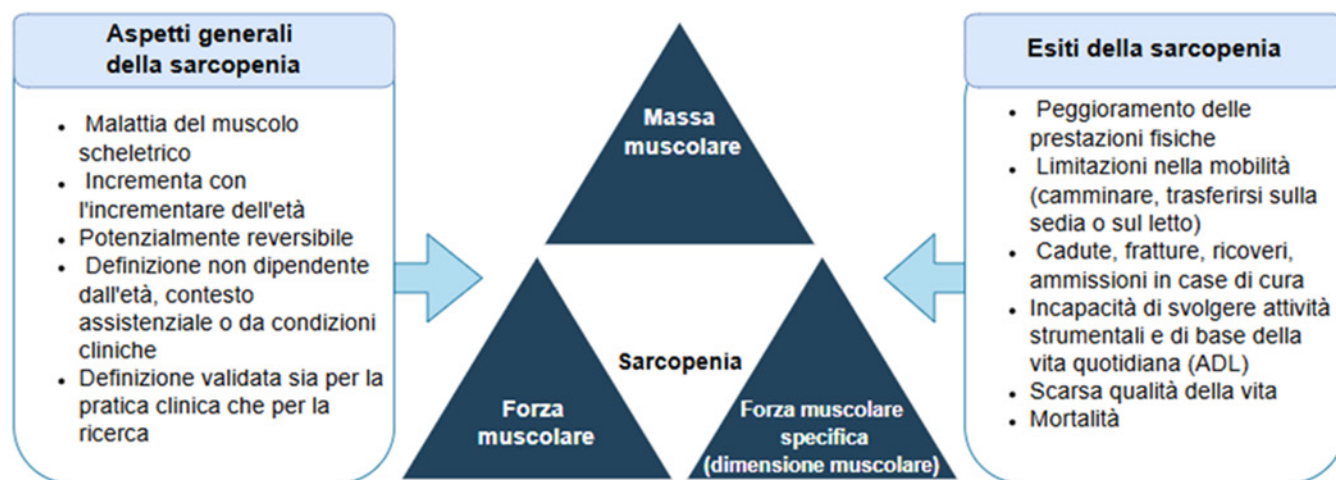
*Veronica Resi*

La sarcopenia è definita come “una condizione di progressiva e generalizzata perdita del muscolo scheletrico che comporta la perdita accelerata della massa e della funzione del muscolo scheletrico” (6) (Fig. 1). L'assegnazione di un codice ICD10-CM (International Classification of Diseases-10 clinical modification) alla sarcopenia nel 2016 (7) riflette il crescente riconoscimento dell'importanza clinica di questa condizione. La sarcopenia può precipitare il declino della funzione fisica e della mobilità, influire negativamente sulla qualità della vita e comportare un

aumento del rischio di esiti avversi, tra cui cadute, fratture e mortalità prematura. Dal momento in cui il termine sarcopenia è stato coniato per la prima volta alla fine degli anni Ottanta, la sua definizione si è evoluta sia dal punto di vista concettuale sia nella sua diagnosi (Fig. 2) arrivando ad incorporare una o più delle seguenti tre componenti: ridotta massa muscolare, ridotta forza muscolare e ridotta performance fisica. È lecito attendersi, tuttavia, alcune differenze nei punti di interdizione raccomandati da organizzazioni di diverse regioni del mondo, date le variazioni globali dei componenti chiave della malattia e nelle cause sottostanti, come le dimensioni e la composizione corporea (8) (Fig. 3). L'istituzione della Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS) rappresenta un promettente passo avanti verso il consenso globale (9). La GLIS ha definito esplicitamente i termini comunemente usati per garantirne la standardizzazione e ha creato la prima definizione concettuale globale di sarcopenia, intraprendendo così il lavoro di base necessario per sviluppare una definizione operativa globale che possa essere applicata in contesti clinici e di ricerca in tutto il mondo. Molti operatori sono poco consapevoli della sarcopenia come entità patologica e percepiscono il declino funzionale associato come una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento. I fattori di rischio per la sarcopenia includono la presenza di malattie croniche come ad esempio il diabete (10). Negli studi epidemiologici, la prevalenza della sarcopenia nel DMT2 varia dal 7% al 29,3% in diverse popolazioni (11). Attualmente, la sarcopenia è considerata una nuova complicanza del DMT2 che non solo riduce la qualità della vita, ma aumenta anche il rischio di disabilità e persino di morte (12, 13).

## Criteri diagnostici

I criteri diagnostici della sarcopenia fanno riferimento ai tools utilizzati e basati sul lavoro delle diverse organizzazioni e gruppi di consenso. Per esempio, l'utilizzo dei criteri proposti dal Gruppo di lavoro europeo sulla sarcopenia negli anziani (EWGSOP2), approvati dal Gruppo di consenso Australia/Nuova Zelanda (14, 15), la versione 2019 del Gruppo di lavoro asiatico per la sarcopenia (AWGS) (16) e quelli pubblicati dall'associazione Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium (SDOC) (17). Anche se non identici, i diversi gruppi raccomandano la misurazione di almeno uno dei tre parametri (massa muscolare, forza muscolare e performance

**Figura 1** ♦ Aspetti della sarcopenia**Figura 2** ♦ Definizione di sarcopenia secondo le organizzazioni internazionali

Perdita progressiva e generalizzata della massa e forza muscolare scheletrica associata ad un aumentato rischio di eventi avversi quali disabilità, scarsa qualità di vita e morte

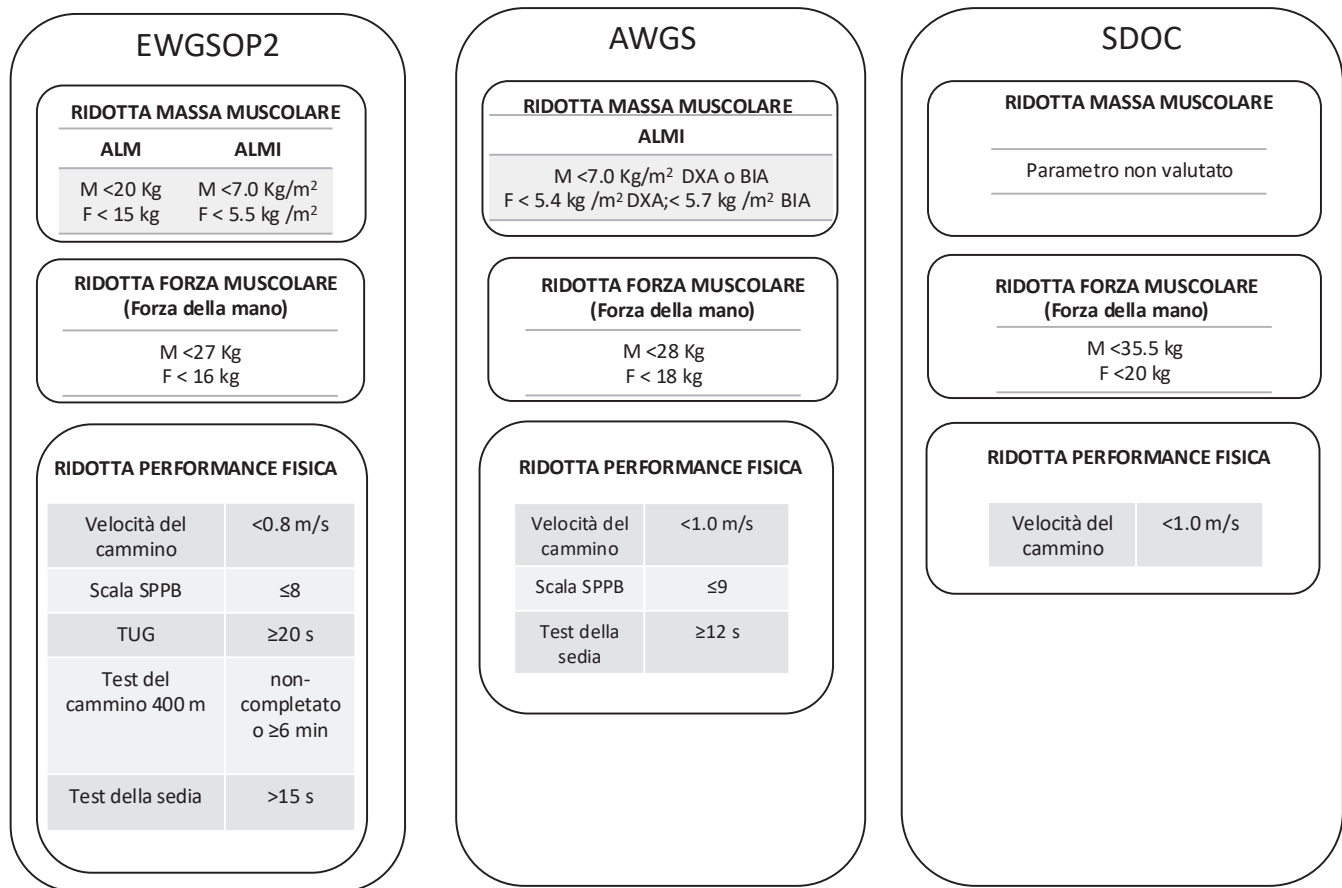
Inclusione dei cut-off raccomandati per la ridotta massa muscolare, la ridotta forza muscolare e la ridotta velocità del cammino

Definizione che include cut-off per la ridotta forza muscolare e la lentezza



fisica), ma con diversi punti di cut-off raccomandati per ciascun parametro e misurati con diversi approcci (Fig. 3). La diagnosi differenziale principale comprende altre cause di ridotta massa muscolare di conseguenza come per esempio la malnutrizione e la cachessia, pertanto quando si riscontra una ridotta massa muscolare, tutte e tre le condizioni (sarcopenia, malnutrizione e cachessia) devono essere prese in considerazione, in quanto possono coesistere. La forza muscolare, una misura diretta della funzione muscolare, è ora una componente comunemente accettata della sarcopenia (9), ed è parte di tutte e tre le definizioni di consenso, in base alle quali una persona può essere considerata affetta da sarcopenia quando si riscontra una ridotta forza muscolare (14). Una volta stabilita una diagnosi di sarcopenia, sia la EWGSOP2

che l'AWGS forniscono raccomandazioni per definirne il livello di gravità; tuttavia, altre definizioni di consenso non riconoscono diversi livelli di gravità. La sarcopenia è considerata grave quando sono compromesse sia la forza muscolare sia la performance fisica. L'EWGSOP2 classifica la sarcopenia anche in base all'eziologia, distinguendo tra sarcopenia primaria, legata all'età, e sarcopenia secondaria, legata a fattori come alimentazione scorretta, inattività o malattie, e considerando la durata, che può essere acuta, se si sviluppa in meno di 6 mesi, o cronica, altrimenti. La forza muscolare è un elemento fondamentale nella diagnosi di sarcopenia e viene solitamente misurata attraverso la forza di presa della mano, utilizzando un dinamometro portatile (generalmente un dispositivo idraulico o elettronico Jamar), ampiamente

**Figura 3** ♦ Criteri per la diagnosi di sarcopenia secondo le principali organizzazioni internazionali

considerato un indicatore adeguato della forza complessiva dell'arto (18). È importante standardizzare il modo in cui viene misurata la forza di presa, utilizzando un protocollo convalidato (19). Alla persona da valutare viene chiesto di sedersi su una sedia con il gomito flesso a 90° e di misurare la forza massima di presa della mano dominante. Non esiste invece un metodo affidabile per misurare la massa muscolare. Attualmente, la tomografia computerizzata è una delle tecniche di riferimento per la quantificazione della massa muscolare nella sarcopenia (20). Nonostante fornisca dati affidabili, l'uso della tomografia computerizzata nella pratica quotidiana è limitato a causa del suo costo e del rischio di effetti avversi legati alle radiazioni. La densitometria ossea (DXA) e l'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) sono metodi alternativi per stimare la quantità di massa muscolare. I punti di cut-off raccomandati per la ridotta massa magra, forniti nelle definizioni di consenso, di solito si riferiscono alla DXA e/o alla BIA (Fig. 3). Tuttavia, il loro uso è controverso a causa dell'accuratezza delle misure di massa

magra fornite e alla loro adeguata correlazione con la massa muscolare. La DXA fornisce una stima indiretta della massa muscolare scheletrica che può essere aggiustata in base alle dimensioni corporee (16, 17). La BIA è un metodo ampiamente utilizzato per stimare la composizione corporea senza esposizione alle radiazioni, tuttavia l'accuratezza di questo metodo è limitata, in quanto le misurazioni dipendono da diversi presupposti fisici e possono essere influenzate da parametri quali l'edema e la temperatura cutanea. Inoltre, non esiste una serie di equazioni standard per stimare la massa magra a partire dai parametri fisici di conduzione elettrica e le equazioni disponibili sono specifiche per particolari popolazioni e non sono generalizzabili. La ridotta performance fisica è una componente di alcune definizioni di sarcopenia e un metodo di assegnazione del grado di gravità in altre. Quattro misure della performance fisica sono ampiamente utilizzate per valutare la gravità della sarcopenia: Test di salita e discesa a tempo (TUG), la velocità del cammino (Gait Speed), la Short Physical Performance Battery

(SPPB, che è un punteggio composito basato su velocità dell'andatura, prestazione in piedi sulla sedia e equilibrio in piedi) (14, 21). Tra queste, la velocità del cammino è probabilmente la misura più utilizzata ed è raccomandata dalla SDOC perché fortemente correlata ai risultati funzionali. Anche il tempo di percorrenza di 400 m è stato utilizzato in alcuni studi sulla sarcopenia e l'incapacità di completarlo in meno di 15 minuti è considerata una disabilità deambulatoria. L'utilità del test di resistenza alla sedia è oggetto ancora di discussione.

## I MECCANISMI MOLECOLARI

*Beatrice Arosio*

I meccanismi molecolari sottesi alla sarcopenia sono molto complessi ed evidenti nell'invecchiamento.

Ad esempio, nei cosiddetti "hallmarks of aging" rientrano alcuni processi biologici finemente interconnessi fra di loro e conservati nell'evoluzione, che rappresentano denominatori comuni di invecchiamento in differenti organismi (22). Tra questi meccanismi ci sono instabilità genomica, accorciamento telomerico, alterazioni epigenetiche, modifiche nei meccanismi di proteostasi e autofagia, alterata risposta ai nutrienti, disfunzioni mitocondriali, senescenza cellulare, esaurimento delle cellule staminali, alterazione della comunicazione intercellulare, infiammazione cronica e disbiosi (22).

Secondo il paradigma della "geroscience" l'alterazione in questa rete di processi biologici non solo influisce sulla velocità di invecchiamento, ma anche sulla maggiore suscettibilità alle malattie evidenziando la necessità di conservazione di questi meccanismi per preservare la salute (23). È noto come l'invecchiamento alteri l'omeostasi del muscolo scheletrico, perturbando l'equilibrio tra ipertrofia e rigenerazione attraverso meccanismi e vie complesse ancora in parte sconosciute. Di fatto la principale alterazione di cui è responsabile l'invecchiamento è uno squilibrio tra le vie anaboliche e cataboliche delle proteine muscolari che esita in una perdita complessiva del muscolo scheletrico. A livello cellulare si assiste ad una riduzione delle dimensioni e del numero di miofibre, che colpisce in particolare le fibre di tipo II. Ciò è in parte dovuto alla transizione, causata dall'invecchiamento, delle fibre muscolari dal tipo II al tipo I, dalla concomitante infiltrazione di grasso intramuscolare e intermuscolare e dalla diminuzione del numero di cellule satelliti (24).

Per quanto riguarda invece i processi che contribuiscono a queste alterazioni, un ruolo chiave sembrano rivestirle il rimodellamento dello stato ormonale, l'infiammazione cronica, l'alterato equilibrio nel bilancio ossidativo, la perdita di neuroni-motori, le disfunzioni mitocondriali, l'alterazione nei processi di autofagia, l'apoptosi accelerata dei mio nuclei e l'alterata funzione delle cellule satelliti (25). Alcuni di questi processi fanno parte degli "hallmarks of aging" ad indicare che la sarcopenia è una condizione che soddisfa il così detto paradigma della "geroscience" (26).

È interessante notare come esista una stretta relazione tra insorgenza di sarcopenia e rimodellamento degli assi ormonali durante l'invecchiamento, ed in particolare tra la riduzione dell'ormone della crescita, dell'Insulin-like growth factor I (IGF-1) e degli ormoni sessuali e i cambiamenti del tessuto muscolo scheletrico (27).

In effetti oltre all'età avanzata un altro fattore di rischio per la sarcopenia è l'appartenenza al sesso femminile (28), verosimilmente a causa della drastica riduzione dopo la menopausa delle concentrazioni di estrogeni ed in particolare dell'estradiolo (29).

Il muscolo scheletrico può rispondere al controllo ormonale estrogenico grazie alla presenza di recettori specifici per l'estradiolo a livello delle fibre muscolari, che una volta attivati possono promuovere la rigenerazione stimolando l'attività proliferativa delle cellule satelliti muscolari (24-31). A seguito di uno stress meccanico (ad esempio, esercizio fisico) o danno muscolare, queste cellule attivano la loro funzione rigenerativa, ricostruendo l'integrità e la funzione muscolare (32). Infine, l'estradiolo è coinvolto nella modulazione della risposta infiammatoria a livello locale e sistemico (33, 34).

Di fatto il muscolo scheletrico è in grado di produrre alcuni mediatori biologici denominati miochine, il cui ruolo è regolare l'omeostasi corporea e le riserve fisiologiche (35, 36). Nella fattispecie, le miochine sono un insieme eterogeneo di biomolecole, tra cui citochine infiammatorie (ad esempio, interleuchina-6 (IL-6), IL-7, IL-8, IL-15), il fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (BDNF), il fattore di crescita dei fibroblasti 21 (FGF21), le chemochine, l'irisina, la miostatina, il fattore inibitorio della leucemia (LIF) e la proteina secreta acida e ricca di cisteina (SPARC) (37-39).

Un altro meccanismo chiave dell'invecchiamento in generale e dell'invecchiamento del tessuto muscolo-scheletrico nello specifico è l'omeostasi mitocondriale. Esiste



infatti una marcata dipendenza delle cellule muscolari scheletriche dal metabolismo ossidativo, che le rende altamente suscettibili agli effetti dannosi della sovrapproduzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (40).

Ciò è particolarmente rilevante nei muscoli sarcopenici nei quali i mitocondri dismorfici che producono ROS vengono eliminati in modo inefficiente e si accumulano all'interno delle cellule (40). Inoltre, un incremento nella produzione di ROS nelle cellule muscolari accelera l'accorciamento telomerico e innesca la senescenza cellulare (41). Evidenze suggeriscono che contrastare la generazione di ROS a livello mitocondriale sia in grado di ridurre la velocità di accorciamento dei telomeri, prolungare la sopravvivenza delle cellule muscolari e ripristinare l'omeostasi muscolare (42, 43), ritardando in ultima analisi l'insorgenza della sarcopenia.

Non da ultimo, alcuni fattori neurologici sono coinvolti nella eziopatogenesi della sarcopenia. Infatti, l'attività contrattile del muscolo è regolata dal sistema nervoso centrale a livello delle giunzioni neuromuscolari (NMJ) che posseggono le stesse caratteristiche strutturali delle sinapsi chimiche e fungono da interfaccia tra il sistema nervoso e quello muscolo-scheletrico.

L'integrità delle NMJ è essenziale per il mantenimento delle fibre nervose e muscolari (44) come dimostrato dal fatto che elevati livelli nel siero del frammento C-terminale di agrina (CAF), che deriva dalla denervazione della NMJ, si associano a sarcopenia (45). Durante l'invecchiamento, le NMJ subiscono alterazioni morfologiche e funzionali, tra cui cambiamenti nella composizione e nell'organizzazione delle membrane pre- e post-sinaptiche, una riduzione del numero di vescicole sinaptiche contenenti neurotrasmettitori e un rallentamento del trasporto assonale (46).

A livello della NMJ, viene rilasciato il BDNF una neurotrofina che svolge un ruolo chiave nella neurogenesi e nella neuroprotezione (47, 48).

A livello di sistema nervoso centrale il BDNF viene prodotto dai neuroni maturi e rilasciato insieme alle altre neurotrofine, a livello muscolare viene prodotto, sotto forma di pro-BDNF, dai motoneuroni e dalle miofibre (49) e successivamente scisso nella sua forma matura dalle metalloproteasi extracellulari e dal sistema attivatore del plasminogeno di tipo tissutale (tPA)/plasmina (50).

Numerose evidenze indicano che le forme pro e mature di BDNF svolgono funzioni opposte nella regolazione della

NMJ (50). In particolare, il pro-BDNF si lega preferenzialmente ai motoneuroni e al recettore p75NR nel muscolo scheletrico favorendo la produzione di citochine infiammatorie da parte del muscolo (51) e l'apoptosi neuronale (50, 52) e influenzando negativamente la trasmissione sinaptica [BA: 89]. Al contrario la forma matura del BDNF è coinvolta nel potenziamento della trasmissione sinaptica legandosi preferenzialmente alle chinasi recettoriali legate alla tropomiosina (Trk) A e B (50).

## **SARCOPENIA, FRAGILITÀ E DECLINO FUNZIONALE NEL PAZIENTE ANZIANO CON DIABETE**

*Edoardo Locatelli, Stefano Volpato*

Numerose evidenze scientifiche dimostrano una stretta correlazione tra sarcopenia e diabete mellito di tipo 2, configurando una condizione di reciproco aggravamento clinico che coinvolge aspetti metabolici, infiammatori e funzionali. La sarcopenia, è particolarmente prevalente nei pazienti con DMT2, con una stima che raggiunge il 18% negli adulti anziani affetti dalla patologia (53). Tale associazione è mediata da diversi meccanismi fisiopatologici condivisi. In primo luogo, l'insulino-resistenza, elemento cardine del DMT2, compromette la sintesi proteica muscolare, interferisce con il metabolismo mitocondriale e promuove uno stato catabolico cronico, favorendo la perdita muscolare (54). Contestualmente, l'infiammazione cronica di basso grado tipica del diabete, caratterizzata dall'aumento sistemico di citochine come TNF- $\alpha$  e IL-6, gioca un ruolo centrale nell'indurre apoptosi delle cellule muscolari e disfunzione miofibrillare (55). A ciò si aggiunge il danno ossidativo indotto dall'accumulo di prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs), il quale contribuisce alla rigidità e alla degenerazione dei tessuti muscolari (56).

Dal punto di vista clinico, la presenza di sarcopenia nei soggetti con DMT2 è associata a un aumento del rischio di disabilità funzionale, cadute, ridotta qualità della vita e mortalità precoce (57). Alcuni fattori, come il controllo glicemico subottimale (HbA1c elevata), un indice di massa corporea basso, la sedentarietà e l'età avanzata, rappresentano determinanti fondamentali per l'insorgenza e la progressione della sarcopenia in questo gruppo di pazienti (54). È inoltre documentato come la presenza di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovascolari (cardiopatia ischemica, ar-

teriopatia periferica) aggravi il quadro sarcopenico, principalmente attraverso la riduzione della mobilità e l'incremento dello stress ossidativo sistemico (58).

La glicazione avanzata delle proteine (AGEs) rappresenta una caratteristica distintiva del diabete di tipo 2 ed è implicata nelle sue complicanze macro- e microvascolari (59). Tuttavia, la formazione di AGEs si osserva anche con l'invecchiamento, indipendentemente dal diabete (60). Il muscolo scheletrico, che costituisce una quota significativa delle proteine corporee (61), è particolarmente vulnerabile alla glicazione (62). Studi su modelli animali hanno evidenziato un accumulo di AGEs nel muscolo scheletrico con l'età, coinvolgendo proteine come collagene, actina e creatina chinasi (63). Legandosi ai loro recettori (RAGE), gli AGEs alterano le proprietà strutturali delle macromolecole e attivano processi infiammatori cronici (64, 65), promuovendo senescenza cellulare, stress ossidativo e disfunzione mitocondriale, meccanismi centrali nella sarcopenia (66).

Gli AGEs compromettono anche la miogenesi, ostacolando proliferazione e differenziamento delle cellule satelliti muscolari. L'interazione con RAGE attiva la via di segnalazione Akt, favorendo l'atrofia muscolare, suggerendo un ruolo diretto della glicazione nell'insorgenza della sarcopenia (64, 65).

La resistenza insulinica, comune nel DMT2, influisce negativamente sul metabolismo muscolare. Essa comporta iperinsulinemia compensatoria dovuta alla ridotta capacità dei muscoli di assorbire glucosio (67). La perdita di massa muscolare nella sarcopenia riduce ulteriormente questa capacità, aggravando l'insulino-resistenza (68). Studi su modelli animali hanno mostrato che l'aumento della massa muscolare migliora la sensibilità insulinica (69). Oltre a facilitare l'assorbimento del glucosio, l'insulina modula il turnover proteico muscolare, inibendo la degradazione e stimolando la sintesi in presenza di aminoacidi (70). Nei soggetti anziani, i muscoli mostrano una risposta anabolica ridotta all'insulina rispetto ai giovani, indipendentemente dall'assorbimento di glucosio (71, 72), e la resistenza insulinica sembra influenzare negativamente anche la funzione mitocondriale (73).

L'iperglicemia, tipica del DMT2, esercita effetti tossici diretti sul muscolo, ostacolando la proliferazione e la differenziazione delle cellule satelliti (69). Sebbene questo effetto sia più evidente nel diabete non controllato, il suo ruolo nella sarcopenia in soggetti senza diabete o

con glicemia ben controllata è meno definito (68, 69). L'iperglicemia può inoltre compromettere la funzione mitocondriale, sia attraverso effetti osmotici sia attivando vie metaboliche alternative (70).

Un ulteriore meccanismo condiviso da DMT2 e sarcopenia è l'accumulo di lipidi intramiocellulari. Sebbene tipico dell'obesità, è osservabile anche nella sarcopenia, dove la disfunzione mitocondriale ostacola l'ossidazione degli acidi grassi, favorendo infiammazione cronica (71-74). Lo stress ossidativo derivante peggiora ulteriormente la funzione mitocondriale, innescando un circolo vizioso pro-infiammatorio e pro-ossidante (75).

Infine, la disfunzione microvascolare accomuna entrambe le condizioni. Nel DMT2 si osservano ridotta capillarizzazione e alterazioni ultrastrutturali nei capillari muscolari (76-78). Anche nella sarcopenia, una bassa capillarizzazione può limitare la risposta all'esercizio di resistenza (79, 80). Questa disfunzione potrebbe derivare in parte dalla resistenza vascolare all'insulina, che compromette la risposta vascolare nei distretti sia macro- che microvascolari in condizioni di obesità e diabete (79, 80). In conclusione, resistenza insulinica e disfunzione microvascolare rappresentano meccanismi patogenetici comuni a DMT2 e sarcopenia, suggerendo una reciproca influenza e un potenziale ruolo sinergico nel declino della funzione muscolare (81).

### **Prospettive terapeutiche per la sarcopenia: il potenziale dei farmaci antidiabetici**

#### *Metformina*

Nonostante il suo ampio impiego, i meccanismi d'azione della metformina restano parzialmente controversi. È noto che inibisce la gluconeogenesi epatica nei pazienti con DMT2, ma recenti evidenze indicano che, in assenza di diabete, potrebbe stimolare la produzione endogena di glucosio (82, 83). Alcuni dei suoi meccanismi farmacologici, rilevanti anche per il muscolo scheletrico, includono l'inibizione del complesso mitocondriale I, che riduce la produzione di specie reattive dell'ossigeno (84, 85), e l'attivazione della proteina chinasi attivata da AMP (AMPK), coinvolta nella regolazione dell'autofagia, della resistenza allo stress e della biogenesi mitocondriale (86). La metformina inibisce inoltre il complesso mTOR, un regolatore chiave dell'autofagia e dei processi di invecchiamento (87). Sebbene la soppressione di mTOR possa favorire la massa

muscolare in modelli sarcopenici, un'inibizione prolungata potrebbe avere effetti avversi (88, 89).

Pur non agendo direttamente sui miociti, la metformina esercita effetti sistemici favorevoli per la funzione muscolare, come la riduzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1, TNF- $\alpha$ , NF-kB) e il miglioramento della senescenza cellulare (90-92). Ha inoltre mostrato di aumentare i livelli circolanti di irisine, una miochina con effetti benefici sul muscolo (93). Tuttavia, in alcuni modelli animali è stata osservata una riduzione della massa del muscolo gastrocnemio, potenzialmente mediata dall'induzione della miostatina (94).

Studi osservazionali, come il MrOS e il SOF, suggeriscono che la metformina possa rallentare la perdita muscolare nei pazienti con DMT2, sebbene manchino trial specifici di ampia scala sulla salute muscolare (95, 96). Alcuni studi randomizzati, ad esempio in soggetti pre-fragili, hanno evidenziato un miglioramento della velocità del cammino, ma non effetti rilevanti su forza, qualità di vita o livelli di miostatina (97). Altri, come il trial MASTERS, non hanno mostrato benefici sull'ipertrofia muscolare indotta da esercizio (98), suggerendo che l'efficacia della metformina possa dipendere da un'attenta selezione dei pazienti.

Sono attualmente in corso trial clinici (es. MET-Prevent) per valutare l'impatto della metformina sulla funzione muscolare in soggetti anziani con sarcopenia o con ridotta tolleranza glucidica (99, 100). I risultati di questi studi saranno cruciali per determinare se i potenziali benefici superino i rischi associati al suo impiego.

#### *Sulfoniluree e secretagoghi dell'insulina*

Le sulfoniluree, in uso da decenni nel trattamento del DMT2, e le glinidi, molecole caratterizzate da un'azione più rapida, agiscono entrambi chiudendo i canali K-ATP, simulando l'effetto dell'ATP endogeno. La chiusura dei canali induce la depolarizzazione della membrana, l'ingresso di calcio e il rilascio di insulina dalle cellule beta pancreatiche (101, 102). I canali K-ATP sono espressi in diversi tessuti, incluso il muscolo scheletrico (103), e le varie molecole si legano a questi sottotipi con affinità differenti, il che può determinare effetti extra pancreatici (104).

Oltre agli effetti mediati dall'insulina, alcune sulfoniluree (es. glibenclamide) potrebbero agire direttamente sui canali K-ATP del muscolo scheletrico. In condizioni

normali, questi canali proteggono il muscolo dalla deplezione energetica durante l'attività fisica, mentre la loro chiusura è associata ad atrofia muscolare in modelli animali (105, 106). Le sulfoniluree potrebbero inoltre aumentare l'espressione del trasportatore GLUT-4, favorendo l'uptake di glucosio (107).

A causa del rischio di ipoglicemia, mancano studi sugli effetti muscolari di queste classi in soggetti senza DMT2. I dati osservazionali nei pazienti diabetici sono difficili da interpretare, poiché spesso le sulfoniluree fungono da gruppo di confronto, rendendo complesso distinguere effetti negativi propri da effetti positivi di altri farmaci (94-96). Un recente studio osservazionale ha evidenziato un maggior rischio di cadute nei pazienti trattati con sulfoniluree rispetto ad altri trattamenti (108), ma non è chiaro se ciò sia dovuto a disfunzione muscolare o ad episodi ipoglicemici (109). Attualmente, quindi, l'evidenza non supporta un ruolo positivo di questi farmaci sulla funzione muscolare, e il loro profilo di rischio ne limita l'utilizzo in studi dedicati.

#### *Tiazolidinedioni (glitazoni)*

I glitazoni attivano il recettore attivato dal proliferatore dei perossisomi gamma (PPAR- $\gamma$ ), innescando una serie complessa di modifiche metaboliche centrata sul metabolismo dei lipidi, principalmente negli adipociti, ma anche in una vasta gamma di altri tessuti, incluso il muscolo scheletrico (110). La riduzione degli acidi grassi liberi potrebbe ridurre il deposito di lipidi intra-miocellulari, migliorando la funzione mitocondriale e la sensibilità all'insulina, effetti potenzialmente benefici per la funzione muscolare scheletrica (111, 112). Studi su esseri umani hanno confermato una riduzione del deposito di lipidi intra-miocellulari in pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con glitazoni (113). Tuttavia, i dati derivanti da studi di laboratorio sui glitazoni sono meno incoraggianti: in un modello murino giovane non diabetico, la pioglitazone non ha migliorato la funzione mitocondriale né la forza di presa, né da sola né come trattamento aggiuntivo all'allenamento fisico (114).

Dati osservazionali dallo studio MrOS indicano che i glitazoni rallentano la perdita di massa magra nei pazienti con DMT2 (96). Studi su biopsie muscolari, condotti su pazienti con DMT2, hanno mostrato che 12 settimane di pioglitazone 30 mg al giorno hanno migliorato la respirazione mitocondriale del muscolo scheletrico misurata



tramite respirometria ad alta risoluzione, mentre 12 settimane di rosiglitazone 4 mg al giorno hanno peggiorato la respirazione mitocondriale, nonostante entrambi i farmaci migliorassero la resistenza all'insulina (115). Un altro trial di 6 mesi con pioglitazone ha evidenziato un aumento dell'espressione genica mitocondriale e della fosforilazione di AMPK, nonostante effetti simili sulla glicemia rispetto alla sola dieta (116). Risultati coerenti sono stati osservati in uno studio controllato con placebo con pioglitazone a basse dosi (117), tuttavia un altro trial controllato con placebo e randomizzato, utilizzando dosi più alte di pioglitazone in pazienti con DMT2, non ha mostrato miglioramenti nella sintesi massimale di ATP nonostante una riduzione del contenuto lipidico muscolare nel braccio pioglitazone rispetto al placebo (118).

Sebbene nessuno studio clinico abbia ancora valutato l'effetto della terapia con glitazoni sulla massa muscolare scheletrica o sulla forza nei pazienti umani come terapia indipendente, il pioglitazone è stato testato come terapia aggiuntiva in persone anziane con funzionalità fisica compromessa sottoposte a un programma di perdita di peso. In questo studio, 30 mg al giorno di pioglitazone sono stati associati a una minore perdita di massa muscolare, misurata tramite tomografia computerizzata (TC) e osteodensitometria (DXA), durante un follow-up di 16 settimane, anche se la differenza rispetto al gruppo di controllo non ha raggiunto la significatività statistica (119). Un beneficio in termini di potenza muscolare è stato osservato nelle donne, ma non negli uomini (120). Oltre alla modulazione lipidica, i glitazoni potrebbero esercitare ulteriori effetti benefici sul muscolo scheletrico: ad esempio, il troglitazone ha migliorato la capillarizzazione muscolare e la gestione del glucosio in misura maggiore rispetto alla metformina in pazienti con DMT2 (120).

Tuttavia, l'uso dei glitazoni nella prevenzione o nel trattamento della sarcopenia è limitato dal profilo rischio-beneficio derivanti dalla terapia con questi farmaci. Sebbene i glitazoni possano ridurre eventi cardiovascolari in alcune popolazioni (121), il rischio aumentato di insufficienza cardiaca e fratture può compromettere la funzione fisica ed aggravare la sarcopenia (121, 122).

#### *Agonisti del recettore del Glucagon-Like Peptide<sub>1</sub> (GLP-1)*

Il GLP-1, peptide intestinale secreto dalle cellule dell'intestino in risposta a un pasto, stimola la secrezione insulinica e inibisce quella di glucagone in risposta ai livelli

circolanti di glucosio (123). I suoi recettori sono presenti anche in adipociti e cellule endoteliali (124, 125). Gli agonisti del recettore GLP-1, oltre a promuovere la secrezione insulinica, migliorano la funzione endoteliale, stimolando l'angiogenesi e proliferazione cellulare endoteliale, effetti osservati anche in pazienti con diabete di tipo 2 (DMT2) e obesità, potenzialmente mediati dal ripristino della sensibilità vascolare all'insulina (126-129). Inoltre, in modelli animali, gli agonisti del recettore del GLP-1 riducono l'espressione di miostatina e citochine pro-infiammatorie (130).

Nei pazienti con DMT2, questi agonisti inducono una significativa perdita di peso (131), spesso considerata benefica data l'associazione tra DMT2 ed obesità. Tuttavia, una recente revisione degli studi indica che fino al 50% di tale perdita di peso sia dovuta alla riduzione della massa magra (132). L'impatto sulla forza muscolare scheletrica rimane incerto; la diminuzione del peso totale potrebbe migliorare la mobilità, ma la perdita di massa magra potrebbe attenuare o annullare questo beneficio. Tre studi randomizzati con liraglutide forniscono dati rilevanti: nello studio FIGHT, 300 pazienti con insufficienza cardiaca cronica non hanno mostrato miglioramenti significativi nella distanza percorsa in 6 minuti dopo 6 mesi di trattamento con liraglutide 1,8 mg/die rispetto al placebo, senza valutazione della forza muscolare (133). Un piccolo trial su 24 pazienti con DMT2 ha confrontato liraglutide 1,8 mg/die con placebo, misurando l'endurance massima e sub-massima, senza osservare miglioramenti significativi dopo sei mesi (134). Lo studio SCALE, con 3731 pazienti obesi trattati con liraglutide 3,0 mg/die, ha evidenziato un miglioramento significativo della funzione fisica auto-riferita tramite il questionario SF-36, ma senza dati oggettivi sulle performance fisiche (135).

Per trattare efficacemente la sarcopenia, potrebbe essere necessario associare agli agonisti del recettore GLP-1 ad interventi adiuvanti mirati a preservare massa e forza muscolare, come esercizio di resistenza e adeguata assunzione proteica (136). La ricerca su questa classe di farmaci dovrebbe focalizzarsi su pazienti con obesità sarcopenica, condizione caratterizzata dalla coesistenza di obesità e sarcopenia, piuttosto che su quelli con un indice di massa corporea normale o ridotto. Al momento, non esistono studi che esaminano l'effetto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla massa muscolare scheletrica o sulla forza negli anziani affetti da sarcopenia.

#### *Inibitori della Dipeptidil Peptidasi 4 (DPP4)*

Gli inibitori della DPP4 agiscono prevenendo l'inattivazione del GLP-1 da parte dell'enzima Dipeptidil Peptidasi 4 (DPP4), condividendo parzialmente gli effetti degli agonisti del recettore GLP-1 (137). Studi su modelli animali suggeriscono che aumentano le concentrazioni circolanti di irisina e del co-attivatore 1-alfa del recettore attivato da perossisomi gamma (PGC-1 $\alpha$ ), molecole chiave nella risposta muscolare all'esercizio (138). Due studi osservazionali su piccole coorti di pazienti anziani con DMT2 indicano una possibile associazione tra l'uso di inibitori DPP4 e il miglioramento di massa e forza muscolare. Un primo studio ha evidenziato miglioramenti nella velocità di cammino, nella forza muscolare, misurata con dinamometria della mano, e nella massa magra nei pazienti trattati con inibitori DPP4 rispetto a quelli con sulfoniluree, sebbene non sia chiaro se tali effetti siano attribuibili agli inibitori DPP4 o agli effetti negativi delle sulfoniluree (139). Un altro studio ha riscontrato una minore riduzione dell'indice muscolare scheletrico, valutato con DXA, nei pazienti trattati con inibitori DPP4 rispetto ai non trattati (140). Tuttavia, studi di farmacovigilanza hanno riportato un'incidenza più elevata di artralgia e mialgia, inclusi rari casi di rhabdomiolisi, nei pazienti in trattamento con inibitori DPP4, specialmente in concomitanza con l'uso di statine. I meccanismi alla base di queste osservazioni rimangono poco chiari e definiti (141).

#### *Inibitori del Co-trasportatore Sodio-Glucosio di Tipo 2 (SGLT2)*

Gli inibitori SGLT2 bloccano parzialmente il riassorbimento del glucosio nel tubulo contorto prossimale renale, producendo effetti metabolici nei pazienti con DMT2 (142). Tra questi, riduzione del peso corporeo (probabilmente dovuta all'escrezione di glucosio e alla riduzione del volume plasmatico) e diminuzione della pressione sanguigna, legata alla deplezione di volume, escrezione di sodio, e riduzione dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) (143, 144). A livello sistemico, gli inibitori SGLT2 influenzano processi che potrebbero impattare sulla funzione muscolare scheletrica, come l'aumento della lipolisi e della chetogenesi, la riduzione delle citochine infiammatorie epatiche e l'attivazione di AMPK tramite la via del sestrine, che inibisce mTOR nei miociti cardiaci (145-147). Sebbene il trasportatore SGLT2 non sia espresso nel muscolo scheletrico, il suo omologo SGLT3 è presente vicino alla giunzione neu-

romuscolare, dove potrebbe agire come sensore del glucosio, sebbene la sua funzione fisiologica non sia ancora ben compresa (148-150).

Studi preclinici mostrano che il canagliflozin riduce la concentrazione di citochine infiammatorie nel muscolo scheletrico e migliora la forza contrattile muscolare in modelli murini obesi (151). Effetti simili sono stati osservati con l'uso di luseogliflozin in altri modelli animali (152). Tuttavia, non esistono prove dirette sugli effetti degli inibitori SGLT2 sull'uomo. L'uso di questi farmaci è associato a una riduzione sia della massa grassa che della massa magra, con la perdita di massa magra che può costituire il 20-50% della perdita totale di peso (132). Sebbene la perdita preferenziale di massa grassa possa migliorare il rapporto forza/peso, non ci sono dati conclusivi sugli effetti degli inibitori SGLT2 sulla forza muscolare. Inoltre, sebbene possano migliorare la funzione cardiaca e, di conseguenza, la capacità di esercizio nei pazienti con insufficienza cardiaca, sono necessarie ulteriori ricerche per confermare questa ipotesi (153). Ad oggi, non sono stati condotti studi sull'uso degli inibitori SGLT2 come trattamento per la sarcopenia in pazienti senza DMT2.

#### *Insulina*

L'insulina è un ormone anabolizzante fondamentale che agisce principalmente attraverso il suo recettore, stimolando indirettamente il rilascio del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) (154, 155). Favorisce l'assorbimento del glucosio nei muscoli scheletrici (156), riducendo i livelli glicemici. Inoltre, inibisce la produzione di glucosio epatico, blocca la lipolisi e stimola la sintesi lipidica (157-158). Un aspetto particolarmente rilevante per la salute muscolare è che l'insulina stimola la sintesi proteica muscolare, riduce la degradazione proteica e inibisce l'autofagia (159). Inoltre, ha anche effetti diretti sulla componente microvascolare, favorendo la vasodilatazione e correggendo la disfunzione endoteliale spesso osservata nel DMT2 (70). Nei pazienti con DMT2, le concentrazioni di insulina sono frequentemente elevate, e il trattamento con insulina esogena non sembra incrementare la sintesi proteica, ridurre la degradazione proteica muscolare o migliorare la funzione mitocondriale (160-162). Tuttavia, in una coorte di pazienti giapponesi con DMT2, la riduzione dell'HbA1c indotta dalla terapia insulinica è stata correlata ad un aumento della massa muscolare scheletrica e della velocità di cammino (163). Questi risultati suggeriscono

**Tabella 1** ♦ **Effetti delle principali classi di farmaci antidiabetici sulla muscolatura scheletrica**

| CLASSE DI FARMACI                   | EFFETTI SULLA MASSA MUSCOLARE                                                                                                                       | EFFETTI SULLA FORZA MUSCOLARE                                                                                      | NOTE                                                                                                                                                |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metformina</b>                   | Effetti contrastanti: possibile protezione nei pazienti DMT2; in modelli animali può ridurre massa muscolare (es. gastrocnemio) tramite miostatina. | Miglioramento della velocità del cammino in soggetti pre-frailty; nessun effetto chiaro su forza di presa.         | Effetti sistemici antinfiammatori e promozione autofagia. Inibizione mTOR può essere un'arma a doppio taglio. Trial clinici in corso (MET-Prevent). |
| <b>Sulfoniluree e secretagoghi</b>  | Nessun dato conclusivo. Possibile atrofia muscolare in modelli animali per chiusura dei canali K-ATP muscolari.                                     | Non dimostrati effetti benefici. Maggior rischio di cadute nei pazienti trattati.                                  | Difficile isolare effetti muscolari a causa di confondimenti. Rischio ipoglicemico limita l'uso in trial specifici sulla sarcopenia.                |
| <b>Tiazolidinedioni (Glitazoni)</b> | Possibile rallentamento della perdita di massa magra in DMT2. Miglioramento del metabolismo lipidico intramuscolare e biogenesi mitocondriale.      | Beneficio sulla potenza muscolare osservato nelle donne. Effetti sulla forza variabili tra molecole.               | Effetti diversi tra pioglitazone e rosiglitazone. Rischi cardiovascolari e fratture limitano l'uso clinico su larga scala.                          |
| <b>Agonisti GLP-1R</b>              | Riduzione della massa magra (fino al 50% della perdita di peso totale).                                                                             | Nessun effetto diretto dimostrato; dati limitati.                                                                  | Effetti favorevoli se combinati con esercizio e dieta proteica. Studi dedicati in soggetti sarcopenici ancora assenti.                              |
| <b>Inibitori DPP4</b>               | Possibile aumento della massa magra e riduzione della perdita muscolare in studi osservazionali.                                                    | Alcuni dati suggeriscono miglioramento di forza e performance fisica (es. velocità del cammino, forza di presa).   | Benefici potenziali; eventi avversi muscolari rari ma segnalati. Necessari ulteriori studi clinici controllati.                                     |
| <b>Inibitori SGLT2</b>              | Riduzione della massa magra (20–50% della perdita di peso). Nei modelli animali aumento della dimensione muscolare e capacità aerobica.             | Mancano dati specifici sull'uomo. Possibile miglioramento della funzionalità muscolare in base a studi preclinici. | Possibile effetto favorevole sul rapporto massa magra/grassa e sulla performance fisica. Evidenze limitate nella popolazione senza DMT2.            |
| <b>Insulina</b>                     | Aumento della massa muscolare nei pazienti con DMT1 e DMT2, soprattutto grazie al controllo glicemico.                                              | Nessun beneficio certo sulla forza muscolare.                                                                      | L'effetto anabolico può dipendere dal miglioramento dell'omeostasi glicemica più che da un'azione diretta sul muscolo.                              |

che, nei pazienti con DMT2, potrebbe essere la riduzione dell'iperglicemia, piuttosto che un effetto anabolico diretto dell'insulina esogena, a determinare i benefici osservati. Un'associazione simile tra l'uso di insulina e una minor perdita di massa muscolare scheletrica è stata osservata in una coorte di anziani ad Augsburg, in Germania, nel corso di un follow-up triennale, anche se le misure della funzione muscolare (come la forza di presa e il test "timed up and go") non hanno mostrato benefici comparabili (164). Un piccolo studio su 40 pazienti non ha evidenziato cambiamenti nella forza di prensione della mano durante i primi sei mesi di terapia insulinica (165). I benefici della terapia insulinica sulla massa muscolare sembrano essere più evidenti nei pazienti con diabete di

tipo 1 (DMT1) (166). In questi pazienti, l'insulina inibisce la degradazione proteica muscolare, e diversi studi suggeriscono un aumento della massa muscolare nei primi mesi di trattamento, anche se non è ancora chiaro se ciò sia dovuto agli effetti anabolici diretti dell'insulina o alla riduzione dell'iperglicemia (167-168). L'effetto della terapia insulinica sulla forza muscolare non è stato ancora studiato nell'uomo. Inoltre, l'ipoglicemia grave causata dalla somministrazione di insulina nei pazienti senza diabete rende difficile studiare gli effetti dell'insulina sulla forza e sulla massa muscolare in individui sani (169). In tabella 1 vengono riassunti gli effetti delle principali classi di farmaci antidiabetici sulla muscolatura scheletrica.

## PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Alessia Gaglio

Attualmente non esistono farmaci specifici approvati per il trattamento della sarcopenia. Gli approcci non farmacologici, come l'esercizio di resistenza e una corretta alimentazione sono le attuali opzioni di gestione (170) nonostante non vi siano modelli dietetici specifici per pazienti con sarcopenia e diabete.

Secondo le linee guida ESPEN per la popolazione geriatrica, l'apporto giornaliero dovrebbe essere superiore a 30 kcal/kg negli anziani per attenuare la malnutrizione e la conseguente sarcopenia (171) mentre le linee guida giapponesi per la pratica clinica del diabete consigliano di assumere 25-35 kcal/kg die, tenendo conto del livello di attività fisica (172). È importante notare che entrambe le linee guida prevedono l'individualizzazione delle raccomandazioni e gli aggiustamenti in base al peso corporeo, allo stato fisico e nutrizionale, nonché delle potenziali comorbidità. In accordo con queste linee guida, uno studio prospettico condotto su pazienti con diabete mellito tipo 2 ha dimostrato una correlazione negativa tra l'apporto energetico totale (kcal/kg di peso corporeo ideale die) e la sarcopenia (174). Dati derivati dallo studio INCHIANTI condotto su 802 persone di età pari o superiore a 65 anni hanno dimostrato che la fragilità è associata ad un apporto energetico giornaliero inferiore a 21 kcal/kg di peso corporeo (175). Nel quarto sondaggio nazionale sulla salute e l'alimentazione della Corea (KNHANES IV) per la sarcopenia è stato dimostrato che, in 940 uomini e in 1324 donne di età pari o superiore a 65 anni, l'assunzione di energia era significativamente inferiore nei partecipanti sarcopenici (176).

Nel contesto del DMT2, il controllo glicemico è un altro aspetto da tenere in considerazione durante la consulenza nutrizionale. È fondamentale notare che regimi dietetici restrittivi per raggiungere un rigoroso range glicemico devono essere evitati, in quanto aumenta la possibilità di rischi strettamente legati alla sarcopenia, come le cadute, che superano i rischi di complicanze a lungo termine dell'iperglicemia (171). Pertanto, nell'anziano, le raccomandazioni generali sono applicabili anche per la popolazione con DMT2 e comprendono una distribuzione equilibrata dei macronutrienti, con il 50-55% di carboidrati, un adeguato apporto di fibre (25-38 g die) ed un maggior consumo di acidi grassi mono e polinsatu-

ri rispetto ad altre fonti di grassi (171). La terapia medica nutrizionale in questa particolare popolazione ha come obiettivo quello di garantire tutti i fabbisogni nutrizionali e di favorire, insieme alla terapia farmacologica, il raggiungimento di un compenso glicometabolico, in termini di emoglobina glicata, ancora più stringenti, per ridurre lo sviluppo di sarcopenia (10).

Un apporto proteico adeguato è fondamentale per mantenere e stimolare la sintesi di massa muscolare. L'ESPEN raccomanda almeno 1-1.2 g di proteine/kg di peso corporeo al giorno per gli anziani e un apporto ancora più alto a seconda delle comorbidità associate (171). Queste linee guida possono essere tranquillamente applicate nel DMT2, con l'eccezione dei soggetti con nefropatia diabetica, che dovrebbero limitare il loro consumo a 0.8 g di proteine/kg di peso corporeo/die (177). È stato infatti dimostrato che un'assunzione di 0.9 g di proteine/kg di peso corporeo negli anziani porta ad una maggiore perdita di massa, soprattutto muscolare, rispetto ad un'assunzione di 1.1 g di proteine/kg di peso corporeo nell'anziano. Uno studio olandese ha valutato i tassi di sintesi proteica muscolare post-prandiale tra 35 uomini giovani sani (età 22±1 anni) e 40 uomini più anziani (età 74±1 anni). I tassi erano inferiori del 16% negli uomini più anziani rispetto ai giovani, dimostrando che l'invecchiamento è associato allo sviluppo di rigidità anabolica muscolare che rappresenta un meccanismo fisiologico chiave alla base della sarcopenia (178). Anche le proteine del siero di latte sono state ampiamente valutate nell'uomo con risultati promettenti (179). È interessante notare che l'integrazione con le proteine del siero del latte mostra un miglioramento significativo della massa muscolare e della funzione fisica in individui fragili (180). Gli studi hanno dimostrato che l'integrazione di leucina e degli altri aminoacidi ramificati (BCAA) è fortemente associata all'anabolismo muscolare e può determinare un miglioramento della massa, della forza o della funzione muscolare. In particolare, la maggior parte degli studi ha dimostrato un effetto significativo se l'assunzione di BCAA era associata all'allenamento (181). Oltre all'apporto giornaliero complessivo, è importante la distribuzione delle proteine sulla giornata. Soprattutto nella popolazione anziana, sono necessari 0.4 g di proteine/kg di massa corporea per pasto per stimolare la sintesi di massa muscolare, perciò una porzione di 30-40 g di proteine a pasto è necessaria per massimizzare questa risposta. È dunque opportuno

suddividere la quota proteica totale equamente in tutti i pasti, compresa la colazione, per ottenere una stimolazione massimale della sintesi proteica muscolare (182).

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) sono ampiamente consigliati come fonte di grassi in sostituzione degli acidi grassi saturi (SFA), per le loro intrinseche proprietà antinfiammatorie e cardioprotettive.

Per quanto riguarda la sarcopenia, la sostituzione isocalorica degli acidi grassi saturi con PUFA sembra portare ad una riduzione del punteggio di rischio di sarcopenia nei partecipanti con un'assunzione di proteine <1.1 g/peso corporeo (183).

Un altro aspetto rilevante per la prevenzione ed il trattamento della sarcopenia è l'attività fisica che, nel paziente diabetico, ha un ruolo centrale in quanto migliora il controllo glicemico, favorisce la perdita di peso e riduce il rischio di malattie cardiovascolari (184). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) suggerisce di svolgere almeno 150 minuti alla settimana di attività fisica moderata/intensa di tipo aerobico, oppure almeno 75 minuti/settimana di esercizio fisico vigoroso. L'attività fisica deve essere ripartita in almeno 3 giorni alla settimana (185). L'introduzione di un programma di attività fisica in soggetti non allenati, gravemente obesi e con vario grado di sarcopenia tramite esercizi gradualmente contro resistenza, può consentire l'avvio di attività aerobiche, favorendo il potenziamento muscolare, l'aumento della capacità aerobica e il calo ponderale. Esercizi di flessibilità e per migliorare l'equilibrio sono raccomandati 2-3 volte alla settimana negli anziani con diabete (184). Pertanto, è raccomandata una combinazione di entrambi i tipi di esercizio in quanto migliorano l'insulinoresistenza (IR) e l'emoglobina glicata. L'esercizio aerobico migliora lo stato infiammatorio agendo sulle citochine, mentre l'esercizio di resistenza migliora la massa magra e quindi l'insulinoresistenza.

Per quanto riguarda la sarcopenia, è fortemente consigliato fare attività fisica per il mantenimento della forza e della funzionalità muscolare (185, 186). In particolare, è stato dimostrato che l'esercizio anaerobico di resistenza è efficace nel migliorare la massa muscolare, la forza e la performance. Anche la combinazione di esercizi di resistenza ed esercizio aerobico, come la camminata, portano a miglioramenti nella forza muscolare. È quindi consigliato di includere l'attività fisica nella routine settimanale per almeno 3 volte alla settimana, raggiungendo i 150 minuti consigliati dall'OMS.

Il DMT2 e la sarcopenia sono condizioni comuni e interrelate che esistono in una relazione bidirezionale. I soggetti affetti da diabete presentano un rischio maggiore di sviluppare di sarcopenia. Questa, a sua volta, aggrava l'insulinoresistenza riducendo la responsività dei tessuti all'insulina. L'aumento dell'IR porta all'iperglicemia, contribuendo ulteriormente al DMT2. La combinazione di esercizio fisico e strategie nutrizionali su misura offre un potenziale significativo per migliorare la salute e il benessere degli anziani. Ciononostante, sono necessari ulteriori studi clinici per chiarire meglio gli effetti di interventi nutrizionali specifici in combinazione con programmi di esercizio fisico mirati.

## CONCLUSIONI

In conclusione, la sarcopenia rappresenta una delle principali sfide cliniche ed epidemiologiche, in particolare tra gli anziani e i pazienti con diabete di tipo 2. La stretta connessione tra queste due condizioni, mediata da meccanismi complessi come l'insulino-resistenza, l'infiammazione cronica e lo stress ossidativo, evidenzia l'importanza di una diagnosi precoce e di interventi terapeutici mirati. Le strategie preventive, che comprendono un'alimentazione equilibrata, programmi di attività fisica regolare e una gestione medica integrata, sono essenziali per rallentare o prevenire la progressione della sarcopenia nei pazienti diabetici.

Un approccio integrato guidato dalla valutazione multidimensionale geriatrica è fondamentale nella gestione della sarcopenia nei pazienti anziani con diabete di tipo 2. La valutazione geriatrica, che include la fragilità, lo stato nutrizionale e le capacità funzionali, permette di identificare precocemente i soggetti a rischio e di personalizzare le strategie terapeutiche in base alle necessità individuali. L'intervento precoce, che combina il controllo glicemico personalizzato, il supporto nutrizionale adeguato e un programma di esercizi fisici mirati, può migliorare significativamente la qualità della vita e ridurre la disabilità. Inoltre, la gestione geriatrica deve considerare le comorbidità, la polifarmacoterapia e le problematiche psicologiche e sociali, che sono frequentemente associate a questa fascia di età e che possono compromettere la salute muscolare e l'aderenza ai trattamenti.

In questo contesto, il coinvolgimento di un team multidisciplinare, che includa geriatri, nutrizionisti, fisio-



rapisti e infermieri specializzati, è essenziale per ottimizzare la cura e promuovere un invecchiamento sano e attivo. Un approccio integrato e centrato sulla persona, che tenga conto delle specifiche condizioni dell'anziano, è quindi fondamentale per contrastare efficacemente la sarcopenia e le sue complicanze.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lissek T. Aging as a Consequence of the Adaptation-Maladaptation Dilemma. *Adv Biol (Weinh)*. 2024 Apr; 8(4):e2300654. doi: 10.1002/adbi.202300654.
2. Meirelles O, Arnette A, Guðnason V, Launer LJ. The magnitude and direction of the relationship between risk factor and cognition depends on age: a pooled analysis of 5 community-based studies. *Eur J Epidemiol*. 2024 Feb; 39(2):161-169. doi: 10.1007/s10654-023-01087-0.
3. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol*. 2012 Sep 11; 22(17):R741-52. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.024.
4. Liu Z, Guo Y and Zheng C. Type 2 diabetes mellitus related sarcopenia: a type of muscle loss distinct from sarcopenia and disuse muscle atrophy. *Front Endocrinol*. 2024; 15:1375610. doi: 10.3389/fendo.2024.1375610
5. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Balasteros-Pomar MD, Batsis JA, Bauer JM, Boirie Y, Cruz-Jentoft AJ, Dicker D, Frara S, Frühbeck G, Genton L, Gepner Y, Giustina A, Gonzalez MC, Han HS, Heymsfield SB, Higashiguchi T, Laviano A, Lenzi A, Nyulasi I, Parrinello E, Poggiogalle E, Prado CM, Salvador J, Rolland Y, Santini F, Serlie MJ, Shi H, Sieber CC, Siervo M, Vettor R, Villareal DT, Volkert D, Yu J, Zamboni M, Barazzoni R. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022; 15(3):321-335. doi: 10.1159/000521241.
6. Sayer AA, Cooper R, Arai H, Cawthon PM, Essomba M-J N, Fielding RA, Grounds MD, Witham MD, Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2024; 10(1):68. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00550-w>.
7. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7(5):512-514.
8. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Kuh D, Cooper C, Sayer AA. Global variation in grip strength: a systematic review and meta-analysis of normative data. *Age Ageing*. 2016; 45:209-216.
9. Kirk B, Cawthon PM, Arai H, Ávila-Funes JA, Barazzoni R, Bhasin S, Binder EF, Bruyere O, Cederholm T, Chen L-K, Cooper C, Duque G, Fielding RA, Guralnik J, Kiel DP, Landi F, Reginster JY, Sayer AA, Visser M, von Haehling S, Woo J, Cruz-Jentoft AJ. Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS) groupThe conceptual definition of sarcopenia: Delphi consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age Ageing*. 2024; 53(3):afae052.
10. Gaglio A, Grancini V, Giacchetti F, Mirani M, Orsi E, Resi V. Role of Medical Nutrition Therapy as Treatment of Sarcopenia in Older People with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2025 Jan 2; 17(1):172. doi: 10.3390/nu17010172.
11. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*. 2021 Jan 9; 13(1):183. doi: 10.3390/nu13010183.
12. Trombetti A, Reid KF, Hars M, Herrmann FR, Pasha E, Phillips EM, Fielding RA. Age-associated declines in muscle mass, strength, power, and physical performance: impact on fear of falling and quality of life. *Osteoporos Int*. 2016 Feb; 27(2):463-471. doi: 10.1007/s00198-015-3236-5.
13. Casals-Vázquez C, Suárez-Cadenas E, Estébanez Carvajal FM, Aguilar Trujillo MP, Jiménez Arcos MM, Vázquez Sánchez MÁ. Relación entre calidad de vida, actividad física, alimentación y control glucémico con la sarcopenia de adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 [Relationship between quality of life, physical activity, nutrition, glycemic control and sarcopenia in older adults with type 2 diabetes mellitus]. *Nutr Hosp*. 2017 Oct 24; 34(5):1198-1204. Spanish. doi: 10.20960/nh.1070. PMID: 29130720.
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWG-SOP2), and the Extended Group for EWG-SOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jul 1; 48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046. Erratum for: *Age Ageing*. 2019 Jan 1; 48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
15. Zanker J, Sim M, Anderson K, Balogun S, Brennan-Olsen SL, Dent E, Duque G, Girgis CM, Grossmann M, Hayes A, Henwood T, Hirani V, Inderjeeth C, Iuliano S, Keogh J, Lewis JR, Lynch GS, Pasco JA, Phu S, Reijnierse

- EM, Russell N, Vlietstra L, Visvanathan R, Walker T, Waters DL, Yu S, Maier AB, Daly RM, Scott D. Consensus guidelines for sarcopenia prevention, diagnosis and management in Australia and New Zealand. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023 Feb; 14(1):142-156. doi: 10.1002/jcsm.13115.
16. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S, Kojima T, Kuzuya M, Lee JSW, Lee SY, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Lim JY, Lim WS, Peng LN, Sugimoto K, Tanaka T, Won CW, Yamada M, Zhang T, Akishita M, Arai H. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Mar; 21(3):300-307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
  17. Bhasin S, Travison TC, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, Magaziner JM, Newman AB, Kiel DP, Cooper C, Guralnik JM, Cauley JA, Arai H, Clark BC, Landi F, Schaap LA, Pereira SL, Rooks D, Woo J, Woodhouse LJ, Binder E, Brown T, Shardell M, Xue QL, D' Agostino RB Sr, Orwig D, Gorsicki G, Correa-De-Araujo R, Cawthon PM. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Jul; 68(7):1410-1418. doi: 10.1111/jgs.16372.
  18. Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang YC, Gershon RC. Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle Nerve*. 2012 Oct; 46(4):555-558. doi: 10.1002/mus.23350.
  19. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, Sayer AA. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011 Jul; 40(4):423-429. doi: 10.1093/ageing/afro51.
  20. Sanchez-Rodriguez D, Marco E, Cruz-Jentoft AJ. Defining sarcopenia: some caveats and challenges. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020 Mar; 23(2):127-132. doi: 10.1097/MCO.0000000000000621.
  21. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, Al-Daghri N, Araujo de Carvalho I, Bautmans I, Bernabei R, Bruyère O, Cesari M, Cherubini A, Dawson-Hughes B, Kanis JA, Kaufman JM, Landi F, Maggi S, McCloskey E, Petermans J, Rodriguez Mañas L, Reginster JY, Roller-Wirnsberger R, Schaap LA, Uebelhart D, Rizzoli R, Fielding RA. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice: A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int*. 2019 Jul; 105(1):1-14. doi: 10.1007/s00223-019-00545-w.
  22. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan 19; 186(2):243-278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
  23. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, Salimi S, Sierra F, de Cabo R. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*. 2020 Feb; 19(2):e13080. doi: 10.1111/acer.13080.
  24. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019 Jun 29; 393(10191):2636-2646. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9. Epub 2019 Jun 3. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2590. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31465-5.
  25. Ziaaldini MM, Marzetti E, Picca A, Murlasits Z. Biochemical Pathways of Sarcopenia and Their Modulation by Physical Exercise: A Narrative Review. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Oct 4; 4:167. doi: 10.3389/fmed.2017.00167.
  26. Sierra F. The Emergence of Geroscience as an Interdisciplinary Approach to the Enhancement of Health Span and Life Span. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Apr 1; 6(4):a025163. doi: 10.1101/cshperspect.a025163.
  27. Priego T, Martín AI, González-Hedström D, Granda M, López-Calderón A. Role of hormones in sarcopenia. *Vitam Horm*. 2021; 115:535-570. doi: 10.1016/bs.vh.2020.12.021.
  28. Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? *Maturitas*. 2015 Sep; 82(1):56-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.03.014.
  29. Geraci A, Calvani R, Ferri E, Marzetti E, Arosio B, Cesari M. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 19; 12:682012. doi: 10.3389/fendo.2021.682012.
  30. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul; 39(4):412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
  31. La Colla A, Pronsato L, Milanese L, Vasconsuelo A. 17 $\beta$ -Estradiol and testosterone in sarcopenia: Role of

- satellite cells. *Ageing Res Rev.* 2015 Nov; 24(Pt B):166-177. doi: 10.1016/j.arr.2015.07.011.
32. Forcina L, Miano C, Pelosi L, Musarò A. An Overview about the Biology of Skeletal Muscle Satellite Cells. *Curr Genomics.* 2019 Jan; 20(1):24-37. doi: 10.2174/1389202920666190116094736.
33. Collins BC, Arpke RW, Larson AA, Baumann CW, Xie N, Cabelka CA, Nash NL, Juppi HK, Laakkonen EK, Sipilä S, Kovanen V, Spangenburg EE, Kyba M, Lowe DA. Estrogen Regulates the Satellite Cell Compartment in Females. *Cell Rep.* 2019 Jul 9; 28(2):368-381.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.025.
34. Juppi HK, Sipilä S, Cronin NJ, Karvinen S, Karppinen JE, Tammelin TH, Aukee P, Kovanen V, Kujala UM, Laakkonen EK. Role of Menopausal Transition and Physical Activity in Loss of Lean and Muscle Mass: A Follow-Up Study in Middle-Aged Finnish Women. *J Clin Med.* 2020 May 23; 9(5):1588. doi: 10.3390/jcm9051588.
35. Coelho-Junior HJ, Picca A, Calvani R, Uchida MC, Marzetti E. If my muscle could talk: Myokines as a biomarker of frailty. *Exp Gerontol.* 2019 Nov; 127:110715. doi: 10.1016/j.exger.2019.110715.
36. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, von Haehling S, Miller RR, Bernabei R, Landi F, Marzetti E; SPRINTT consortium. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015 Dec; 6(4):278-286. doi: 10.1002/jcsm.12051.
37. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Apr 3; 8(8):457-465. doi: 10.1038/nrendo.2012.49.
38. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Oct; 15(10):719-729. doi: 10.1038/nrd.2016.153.
39. Ojima K, Oe M, Nakajima I, Shibata M, Muroya S, Chikuni K, Hattori A, Nishimura T. The importance of subfragment 2 and C-terminus of myosin heavy chain for thick filament assembly in skeletal muscle cells. *Anim Sci J.* 2015 Apr; 86(4):459-467. doi: 10.1111/asj.12310.
40. Nemes R, Koltai E, Taylor AW, Suzuki K, Gyori F, Radak Z. Reactive Oxygen and Nitrogen Species Regulate Key Metabolic, Anabolic, and Catabolic Pathways in Skeletal Muscle. *Antioxidants (Basel).* 2018 Jul 5; 7(7):85. doi: 10.3390/antiox7070085.
41. von Zglinicki T, Pilger R, Sitte N. Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts. *Free Radic Biol Med.* 2000 Jan 1; 28(1):64-74. doi: 10.1016/S0891-5849(99)00207-5.
42. Kang HT, Lee HI, Hwang ES. Nicotinamide extends replicative lifespan of human cells. *Aging Cell.* 2006 Oct; 5(5):423-436. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00234.x.
43. Saretzki G, Murphy MP, von Zglinicki T. MitoQ counteracts telomere shortening and elongates lifespan of fibroblasts under mild oxidative stress. *Aging Cell.* 2003 Apr; 2(2):141-143. doi: 10.1046/j.1474-9728.2003.00040.x.
44. Shigemoto K, Kubo S, Mori S, Yamada S, Akiyoshi T, Miyazaki T. Muscle weakness and neuromuscular junctions in aging and disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2010 Jul; 10(Suppl 1):S137-47. doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00608.x.
45. Landi F, Calvani R, Lorenzi M, Martone AM, Tosato M, Drey M, D'Angelo E, Capoluongo E, Russo A, Bernabei R, Onder G, Marzetti E. Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older multimorbid community-dwellers: Results from the il-SIRENTE study. *Exp Gerontol.* 2016 Jun 15; 79:31-36. doi: 10.1016/j.exger.2016.03.012.
46. Pratt J, De Vito G, Narici M, Boreham C. Neuromuscular Junction Aging: A Role for Biomarkers and Exercise. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021 Mar 31; 76(4):576-585. doi: 10.1093/gerona/glaa207.
47. Ibáñez CF. Neurotrophic factors: from structure-function studies to designing effective therapeutics. *Trends Biotechnol.* 1995 Jun; 13(6):217-227. doi: 10.1016/S0167-7799(00)88949-0. Erratum in: *Trends Biotechnol* 1995 Aug; 13(8):310.
48. Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004 Dec; 14(Suppl 5):S503-10. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.09.001.
49. Lessmann V, Brigadski T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update. *Neurosci Res.* 2009 Sep; 65(1):11-22. doi: 10.1016/j.neures.2009.06.004.
50. Lu B. Pro-region of neurotrophins: role in synaptic modulation. *Neuron.* 2003 Aug 28; 39(5):735-738. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00538-5.
51. Aby K, Antony R, Eichholz M, Srinivasan R, Li Y. Enhanced pro-BDNF-p75NTR pathway activity in denervated skeletal muscle. *Life Sci.* 2021 Dec 1; 286:120067. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120067.

52. Diniz CRAF, Casarotto PC, Resstel L, Joca SRL. Beyond good and evil: A putative continuum-sorting hypothesis for the functional role of proBDNF/BDNF-propeptide/mBDNF in antidepressant treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Jul; 90:70-83. doi: 10.1016/j.neubior-ev.2018.04.001.
53. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S. et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet.* 2021; 386(9990):266-273. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62000-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6).
54. Zhang Y, Zhang K, Huang S, Li W, & He P. A review on associated factors and management measures for sarcopenia in type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(16):e37666. doi: 10.1097/MD.00000000000037666.
55. Kalyani RR, Corriere M, & Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 2(10):819-829. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70034-8.
56. Tieland M, Trouwborst I, & Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9(1):3-19. doi: 10.1002/jcsm.12238.
57. Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, et al. Role of sarcopenia in the risk of hospitalization and death in patients with type 2 diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022; 77(1):43-50. doi: 10.1093/gerona/glabo58.
58. Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care.* 2020; 33(7):1497-1499. doi: 10.2337/dco9-2310.
59. Friedman E. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care.* 1999; 22(Suppl 2): B51-B71
60. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, et al. The role of advanced glycation end products in aging and metabolic diseases: bridging association and causality. *Cell Metab.* 2018; 28:337-352. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.014.
61. Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, Karhausen LR, Howells GP, Tipton IH. Report of the task group on reference man. Oxford: Pergamon Press; 1975.
62. Haus JM, Carrithers JA, Trappe SW, Trappe TA. Collagen, cross-linking and advanced glycation endproducts in aging human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2007; 103:2068-2076. doi: 10.1152/jappphysiol.00670.2007.
63. Snow LM, Fugere NA, Thompson LV. Advanced glycation end-product accumulation and associated protein modification in type II skeletal muscle with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62:1204-1210. doi: 10.1093/gerona/62.11.1204.
64. Daussin FN, Boulanger E, Lancel S. From mitochondria to sarcopenia: role of inflammaging and RAGE-ligand axis implication. *Exp Gerontol.* 2021; 146:111247. doi: 10.1016/j.exger.2021.111247.
65. Chiu CY, Yang RS, Sheu ML, Chan DC, Yang TH, Tsai KS, et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. *J Pathol.* 2016; 238:470-482. doi: 10.1002/path.4674.
66. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15:505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.
67. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(Suppl 2):S157-S163. doi: 10.2337/dco9-S302.
68. Barzilay JI, Cotsonis GA, Walston J, et al. Health ABC Study. Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged  $\geq 70$  years. *Diabetes Care.* 2009; 32:736-738. doi: 10.2337/dco8-1781.
69. Camporez JPG, Petersen MC, Abudukadier A, Shulman GI. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2016; 113:2212-2217. doi: 10.1073/pnas.1525795113.
70. Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2015; 59:4-55. doi: 10.1007/s00125-015-3751-0.
71. Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, Mittendorfer B, Roy M, Rowe VL, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J.* 2006; 20:768-769. doi: 10.1096/fj.05-4607fje.
72. Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Grady JJ, Volpi E. Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291:E745-754. doi: 10.1152/ajpendo.00271.2005.



73. Dela F, Helge JW. Insulin resistance and mitochondrial function in skeletal muscle. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45:11-15. doi: 10.1016/j.biocel.2012.09.019.
74. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109:143-159. doi: 10.1042/CS20050025.
75. Mathieu-Costello O, Kong A, Ciaraldi TP, Cui L, Ju Y, Chu N, et al. Regulation of skeletal muscle morphology in type 2 diabetic subjects by troglitazone and metformin: relationship to glucose disposal. *Metabolism.* 2003; 52:540-546. doi: 10.1053/meta.2002.50108.
76. Baum O, Bigler M. Pericapillary basement membrane thickening in human skeletal muscles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 311:H654-H666. doi: 10.1152/ajpheart.00048.2016.
77. Prior SJ, Ryan AS, Blumenthal JB, Watson JM, Katzell LI, Goldberg AP. Sarcopenia is associated with lower skeletal muscle capillarization and exercise capacity in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016; 71:1096-1101. doi: 10.1093/gerona/glw017.
78. Moro T, Brightwell CR, Phalen DE, McKenna CF, Lane SJ, Porter C, et al. Low skeletal muscle capillarization limits muscle adaptation to resistance exercise training in older adults. *Exp Gerontol.* 2019; 127:110723. doi: 10.1016/j.exger.2019.110723.
79. Clerk LH, Vincent MA, Jahn LA, Liu Z, Lindner JR, Barrett EJ. Obesity blunts insulin-mediated microvascular recruitment in human forearm muscle. *Diabetes.* 2006; 55:1436-1442. doi: 10.2337/db05-1373.
80. Clerk LH, Vincent MA, Barrett EJ, Lankford ME, Lindner JR. Skeletal muscle capillary responses to insulin are abnormal in late-stage diabetes and are restored by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293:E1804-E1809. doi: 10.1152/ajpendo.00498.2007.
81. Liu S, Zhang L, Li S. Advances in nutritional supplementation for sarcopenia management. *Front Nutr.* 2023 Jul 10; 10:1189522. doi: 10.3389/fnut.2023.1189522.
82. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(10):569-589. doi: 10.1038/s41574-019-0242-2.
83. McCreight LJ, Mari A, Coppin L, Jackson N, Umpleby AM, Pearson ER. Metformin increases fasting glucose clearance and endogenous glucose production in non-diabetic individuals. *Diabetologia.* 2020; 63(2):444-447.
84. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009; 417(Pt 1):1-13. doi: 10.1042/BJ20081386.
85. Kane DA, Anderson EJ, Price JW, Woodlief TL, Lin CT, Bikman BT, et al. Metformin selectively attenuates mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission without affecting respiratory capacity in skeletal muscle of obese rats. *Free Radic Biol Med.* 2010; 49(6):1082-1087. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.022.
86. Hardie DG. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis. *Curr Opin Cell Biol.* 2015; 33:1-7. doi: 10.1016/j.ceb.2014.09.004.
87. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell.* 2017; 168(6):960-976. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004.
88. Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol.* 2001; 3(11):1014-1019. doi: 10.1038/ncb1101-1014.
89. Joseph GA, Wang SX, Jacobs CE, Zhou W, Kimble GC, Tse HW, et al. Partial inhibition of mTORC1 in aged rats counteracts the decline in muscle mass and reverses molecular signaling associated with sarcopenia. *Mol Cell Biol.* 2019; 39(19):e00141-e219. doi: 10.1128/MCB.00141-19.
90. Kim SA, Choi HC. Metformin inhibits inflammatory response via AMPK-PTEN pathway in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 425(49):866-872. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.07.165.
91. Gu J, Ye S, Wang S, Sun W, Hu Y. Metformin inhibits nuclear factor-KB activation and inflammatory cytokines expression induced by high glucose via adenosine monophosphate-activated protein kinase activation in rat glomerular mesangial cells in vitro. *Chin Med J.* 2014; 127(9):1755-1760.
92. Andrews M, Soto N, Arredondo M. Effect of metformin on the expression of tumor necrosis factor-alpha, toll like receptors 2/4 and C reactive protein in obese type-2 diabetic patients. *Rev Med Chil.* 2012; 140(11):1377-1382. doi: 10.4067/S0034-98872012001100001.
93. Li DJ, Huang F, Lu WJ, Jiang GJ, Deng YP, Shen FM. Metformin promotes irisin release from murine skeletal muscle independently of AMP-activated protein kinase activation. *Acta Physiol (Oxf).* 2015; 213(3):711-721. doi: 10.1111/apha.12421.
94. Kang MJ, Moon JW, Lee JO, Kim JH, Jung EJ, Kim SJ, et al. Metformin induces muscle atrophy by transcrip-



- tional regulation of myostatin via HDAC6 and FoxO3a. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13(1):605-620. doi: 10.1002/jcsm.12833.
95. Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, Miljkovic I, Hoffman AR, Everson-Rose SA, et al. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(11):2381-2386. doi: 10.2337/dc11-1032.
  96. Lee CG, Schwartz AV, Yaffe K, Hillier TA, LeBlanc ES, Cawthon PM. Changes in physical performance in older women according to presence and treatment of diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(11):1872-1878. doi: 10.1111/jgs.12502.
  97. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54(5):743-749. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00701.x.
  98. Walton RG, Dungan CM, Long DE, Tuggle SC, Kosmac K, Peck BD, et al. Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: the MASTERS trial. *Aging Cell*. 2019; 18: e13039. doi: 10.1111/acer.13039.
  99. Espinoza SE, Musi N, Wang CP, Michalek J, Orsak B, Romo T, et al. Rationale and study design of a randomized clinical trial of metformin to prevent frailty in older adults with prediabetes. *J Gerontol A Med Sci Biol Sci*. 2020; 75(1):102-109. doi: 10.1093/gerona/glz078.
  100. Rennie KJ, Witham M, Bradley P, Clegg A, Connolly S, Hancock HC, et al. MET-PREVENT: metformin to improve physical performance in older people with sarcopenia and physical prefrailty/frailty – protocol for a double-blind, randomised controlled proof-of-concept trial. *BMJ Open*. 2022; 12(7): e061823. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061823.
  101. Seino S, Sugawara K, Yokoi N, Takahashi H.  $\beta$ -Cell signalling and insulin secretagogues: a path for improved diabetes therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(Suppl 1):22-29. doi: 10.1111/dom.12995.
  102. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes*. 2002; 51(Suppl 3):S368-76. doi: 10.2337/diabetes.51.2007.s368.
  103. Nichols CG. Personalised therapeutics for KATP-dependent pathologies. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2023; 63:541-563. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-123023.
  104. Hu S, Wang S, Fanelli B, Bell PA, Dunning BE, Geisse S, et al. Pancreatic beta-cell K(ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Therap*. 2000; 293(2):444-452.
  105. Tricarico D, Selvaggi M, Passantino G, De Palo P, Dario C, Centoducati P, et al. ATP sensitive potassium channels in the skeletal muscle function: involvement of the KCNJ11(Kir6.2) gene in the determination of mechanical Warner Bratzer shear force. *Front Physiol*. 2016; 7:167. doi: 10.3389/fphys.2016.00167.
  106. Cetrone M, Mele A, Tricarico D. Effects of the antidiabetic drugs on the age-related atrophy and sarcopenia associated with diabetes type II. *Curr Diabetes Rev*. 2014; 10:231-237. doi: 10.2174/1573399810666140918121022.
  107. Pulido N, Romero R, Suarez AI, Rodriguez E, Casanova B, Rovira A. Sulfonylureas stimulate glucose uptake through GLUT4 transporter translocation in rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 228:499-504. doi: 10.1006/bbrc.1996.1689.
  108. Mesinovic J, Scott D, Seibel MJ, Cumming RG, Nagathan V, Blyth FM, et al. Risk factors for incident falls and fractures in older men with and without type 2 diabetes mellitus: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021; 76(6):1090-1100. doi: 10.1093/gerona/glabo62.
  109. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(7):1121-1129. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52310.x.
  110. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet*. 2000; 355(9208):1008-1010. doi: 10.1016/S0140-6736(00)90002-3.
  111. Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. *J Endocrinol*. 2017; 233(1):R15-42. doi: 10.1530/JOE-16-0598.
  112. Meex RC, Blaak EE, van Loon LJC. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes. *Obes Rev*. 2019; 20(9):1205-1217. doi: 10.1111/obr.12862.
  113. Bajaj M, Baig R, Suraamornkul S, Hardies LJ, Coletta DK, Cline GW, et al. Effects of pioglitazone on intramyocellular fat metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4):1916-1923. doi: 10.1210/jc.2009-0911.

114. Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Martinez-Bello VE. PPAR-gamma agonist pioglitazone does not enhance performance in mice. *Drug Test Anal.* 2014; 6(9):922-929. doi: 10.1002/dta.1587.
115. Rabol R, Boushel R, Almdal T, Hansen CN, Ploug T, Haugegaard SB, et al. Opposite effects of pioglitazone and rosiglitazone on mitochondrial respiration in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12(9):806-814. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01237.x.
116. Coletta DK, Sriwijitkamol A, Wajcberg E, Tantiwong P, Li M, Prentki M, et al. Pioglitazone stimulates AMP-activated protein kinase signalling and increases the expression of genes involved in adiponectin signalling, mitochondrial function and fat oxidation in human skeletal muscle in vivo: a randomised trial. *Diabetologia.* 2009; 52(4):723-732. doi: 10.1007/s00125-008-1256-9.
117. Fiorentino TV, Monroy A, Kamath S, Sotero R, Cas MD, Daniele G, et al. Pioglitazone corrects dysregulation of skeletal muscle mitochondrial proteins involved in ATP synthesis in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2021; 114:154416. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154416.
118. Bajpeyi S, Pasarica M, Conley KE, Newcomer BR, Jubraisa SA, Gamboa C, et al. Pioglitazone-induced improvements in insulin sensitivity occur without concomitant changes in muscle mitochondrial function. *Metabolism.* 2017; 69:24-32. doi: 10.1016/j.metabol.2016.11.016.
119. Shea MK, Nicklas BJ, Marsh AP, Houston DK, Miller GD, Isom S, et al. The effect of pioglitazone and resistance training on body composition in older men and women undergoing hypocaloric weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19(8):1636-1646. doi: 10.1038/oby.2010.327.
120. Marsh AP, Shea MK, Vance Locke RM, Miller ME, Isom S, Miller GD, et al. Resistance training and pioglitazone lead to improvements in muscle power during voluntary weight loss in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68(7):828-836. doi: 10.1093/gerona/gls258.
121. Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(1): e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927.
122. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, Insogna KL, Conwit R, Furie KL, et al. Pioglitazone and risk for bone fracture: safety data from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3):914-922. doi: 10.1210/jc.2016-3237.
123. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(Suppl 1):5-21. doi: 10.1111/dom.13129.
124. Erdogdu O, Nathanson D, Sjöholm A, Nystrom T, Zhang Q. Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-, PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways and requires GLP-1 receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 325(1-2):26-35. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.022.
125. Egan JM, Montrose-Rafizadeh C, Wang Y, Bernier M, Roth J. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide (GLP-1) enhances insulin-stimulated glucose metabolism in 3T3-L1 adipocytes: one of several potential extrapancreatic sites of GLP-1 action. *Endocrinology.* 1994; 135(5):2070-2075. doi: 10.1210/endo.135.5.7956929.
126. Sjöberg KA, Holst JJ, Rattigan S, Richter EA, Kiens B. GLP-1 increases microvascular recruitment but not glucose uptake in human and rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014; 306(4):E355-62. doi: 10.1152/ajpendo.00283.2013.
127. Wang N, Tan AWK, Jahn LA, et al. Vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 are preserved in skeletal and cardiac muscle microvasculature but not in conduit artery in obese humans with vascular insulin resistance. *Diabetes Care.* 2019; 43(3):634-642. doi: 10.2337/dc19-1465.
128. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagonlike peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287(6):E1209-15. doi: 10.1152/ajpendo.00237.2004.
129. Chai W, Fu Z, Aylor KW, Barrett EJ, Liu Z. Liraglutide prevents microvascular insulin resistance and preserves muscle capillary density in high-fat diet-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 311(3):E640-8. doi: 10.1152/ajpendo.00205.2016.
130. Khin PP, Hong Y, Yeon MH, Lee DH, Lee JH, Jun HS. Dulaglutide improves muscle function by attenuating inflammation through OPA-1-TLR-9 signaling in aged mice. *Aging (Albany NY).* 2021; 13(18):21962-21974. doi: 10.18632/aging.203546.
131. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015; 10(6): e0126769. doi: 10.1371/journal.pone.0126769.

132. Sargeant JA, Henson J, King JA, Yates T, Khunti K, Davies MJ. A review of the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on lean body mass in humans. *Endocrinol Metab.* 2019; 34(3):247-262. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.247.
133. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA.* 2016; 216(5):500-508. doi: 10.1001/jama.2016.10260.
134. Cava E, Yeat NC, Mittendorfer B. Preserving healthy muscle during weight loss. *Adv Nutr.* 2017; 8(3):511-519. doi: 10.3945/an.116.014506.
135. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 30 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015; 373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
136. Wagner AM, Miranda-Calderin G, Ugarte-Lopetegui MA, Marrero-Santiago H, Suarez-Castellano L, Lopez-Madrado MJ, et al. Effect of liraglutide on physical performance in type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, controlled trial (LIPER2). *Diabetes Metab.* 2019; 45(3):268-275. doi: 10.1016/j.diabet.2018.08.010.
137. Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes.* 1998; 47(11):1663-1670. doi: 10.2337/diabetes.47.11.1663.
138. Liu Y, Xu F, Jiang P. Effect of sitagliptin on expression of skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1  $\alpha$  and irisin in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2020; 48:300060519885569. doi: 10.1177/0300060519885569.
139. Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, Desiderio M, Coppola C, Marfella R, Paolisso G. Sarcopenia in elderly diabetic patients: role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17(10):896-901. doi: 10.1016/j.jamda.2016.04.016.
140. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M, Minami I, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuates the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018; 34(2):e2957. doi: 10.1002/dmrr.2957.
141. Tarapues M, Cereza G, Figueras A. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22(10):1115-1118. doi: 10.1002/pds.3503.
142. Hummel CS, Lu C, Loo DDF, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na<sup>+</sup>/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011; 300:C14-21. doi: 10.1152/ajpcell.00388.2010.
143. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24(1):73-79. doi: 10.1097/MED.0000000000000311.
144. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee E-M, Yoo Y-H, Kim J-W, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes. *PLoS ONE.* 2016; 11(11):e0165703. doi: 10.1371/journal.pone.0165703.
145. El Mahdy MK, Helal MG, Ebrahim TM. Potential anti-inflammatory effect of dapagliflozin in HCHF diet-induced fatty liver degeneration through inhibition of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-18 in rat liver. *Int Immunopharmacol.* 2020; 86: 106730. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106730.
146. Sun X, Han F, Lu Q, Li X, Ren D, Zhang J, et al. Empagliflozin ameliorates obesity-related cardiac dysfunction by regulating sestrin2-mediated AMPK-mTOR signaling and redox homeostasis in high-fat diet-induced obese mice. *Diabetes.* 2020; 69(6):1292-1305. doi: 10.2337/db19-0991.
147. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, Akawi N, Kotanidis CP, Polkinghorne M, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur Heart J.* 2021; 42(48):4947-4960. doi: 10.1093/eurheartj/ehab420.
148. Castaneda F, Layne JE, Castaneda C. Skeletal muscle sodium glucose co-transporters in older adults with type 2 diabetes undergoing resistance training. *Int J Med Sci.* 2006; 3(3):84-91. doi: 10.7150/ijms.3.84.
149. Sano R, Shinozaki Y, Ohta T. Sodium-glucose cotransporters: functional properties and pharmaceutical potential. *J Diabetes Investig.* 2020; 11(4):770-782. doi: 10.1111/jdi.13255.
150. Diez-Sampedro A, Hirayama BA, Osswald C, Gorboulev V, Baumgarten K, Volk C, et al. A glucose sensor hiding in a family of transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(20):11753-11758. doi: 10.1073/pnas.1733027100.
151. Naznin F, Sakoda H, Okada T, Tsubouchi H, Waise TM, Arakawa K, et al. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol.* 2017; 794:37-44. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.11.028.

152. Bamba R, Okamura T, Hashimoto Y, Majima S, Senmaru T, Ushigome E, et al. Extracellular lipidome change by an SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, contributes to prevent skeletal muscle atrophy in db/db mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13(1):574-588. doi: 10.1002/jcsm.12814.
153. Guo Z, Wang L, Yu J, Wang Y, Yang Z, Zhou C. The role of SGLT-2 inhibitors on health-related quality of life, exercise capacity, and volume depletion in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharm*. 2023; 45(3):547-555. doi: 10.1007/s11096-022-01504-6.
154. Böni-Schnetzler M, Schmid C, Meier PJ, Froesch ER. Insulin regulates insulin-like growth factor I mRNA in rat hepatocytes. *Am J Physiol*. 1991; 260(6 Pt 1):E846-51. doi: 10.1152/ajpendo.1991.260.6.E846.
155. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79(3):872-878. doi: 10.1210/jcem.79.3.7521354.
156. Roy D, Perreault M, Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1998; 274(4):E692-9. doi: 10.1152/ajpendo.1998.274.4.E692.
157. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1411(1):21-35. doi: 10.1111/nyas.13435.
158. Froesch ER. The physiology and pharmacology of adipose tissue lipolysis: its inhibition and implications for the treatment of diabetes. *Diabetologia*. 1967; 3:475-487.
159. Keske MA, Premilovac D, Bradley EA, Dwyer RM, Richards SM, Rattigan S. Muscle microvascular blood flow responses in insulin resistance and ageing. *J Physiol*. 2016; 594(8):2223-2231. doi: 10.1113/jphysiol.2014.283549.
160. Boirie Y. Insulin regulation of mitochondrial proteins and oxidative phosphorylation in human muscle. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14(9):393-394. doi: 10.1016/j.tem.2003.09.002.
161. Pereira S, Marliss EB, Morais JA, Chevalier S, Gougeon R. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008; 57(1):56-63. doi: 10.2337/db07-0887.
162. Denne SC, Brechtel G, Johnson A, Liechty EA, Baron AD. Skeletal muscle proteolysis is reduced in noninsulin-dependent diabetes mellitus and is unaltered by euglycemic hyperinsulinemia or intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(8):2371-2377. doi: 10.1210/jcem.80.8.7629232.
163. Sugimoto K, Ikegami H, Takata Y, Katsuya T, Fukuda M, Akasaka H, et al. Glycemic control and insulin improve muscle mass and gait speed in type 2 diabetes: the MUSCLES-DM study. *J Am Med Dir Assoc*. 2021; 22(4):834-838. e1. doi: 10.1016/j.jamda.2020.11.003.
164. Ferrari U, Then C, Rottenkolber M, Selte C, Seissler J, Conzade R, et al. Longitudinal association of type 2 diabetes and insulin therapy with muscle parameters in the KORA-Age study. *Acta Diabetol*. 2020; 57(9):1057-1063. doi: 10.1007/s00592-020-01523-7.
165. Gin H, Rigalleau V, Perlemoine C. Insulin therapy and body weight, body composition and muscular strength in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Metab*. 2010; 2010:340570. doi: 10.1155/2010/340570.
166. Morley JE. Diabetes and aging: epidemiologic overview. *Clin Geriatr Med*. 2008; 24(3):395-405. doi: 10.1016/j.cger.2008.03.005.
167. Rosenfalck AM, Almdal T, Hilsted J, Madsbad S. Body composition in adults with Type 1 diabetes at onset and during the first year of insulin therapy. *Diabet Med*. 2002; 19(5):417-423. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00702.x.
168. Sinha A, Formica C, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Hendrich E, DeLuise M, et al. Effects of insulin on body composition in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med*. 1996; 13(1):40-46.
169. Witham MD, Granic A, Pearson E, et al. Repurposing Drugs for Diabetes Mellitus as Potential Pharmacological Treatments for Sarcopenia – A Narrative Review. *Drugs Aging*. 2023; 40(8):703-719. doi: 10.1007/s40266-023-01042-4.
170. Montalcini T, Pujia A, Donini LM, Frittitta L, Galvano F, Natali A, Pironi L, Porrini M, Riso P, Rivellese AA, Russo D, Scapagnini G, Serafini M, Tagliabue A, De Lorenzo A. A Call to Action: Now Is the Time to Screen Elderly and Treat Osteosarcopenia, a Position Paper of the Italian College of Academic Nutritionists MED/49 (ICAN-49). *Nutrients*. 2020 Aug 31; 12(9):2662. doi: 10.3390/nu12092662.
171. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, Kiesswetter E, Maggio M, Raynaud-Simon A, Sieber CC, Sobotka L, van Asselt D, Wirth R, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition and



- hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2019 Feb; 38(1):10-47. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.024.
172. Araki E, Goto A, Kondo T, Noda M, Noto H, Origasa H, Osawa H, Taguchi A, Tanizawa Y, Tobe K, Yoshioka N. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *J Diabetes Investig.* 2020 Jul; 11(4):1020-1076. doi: 10.1111/jdi.13306.
  173. Kawano R, Takahashi F, Hashimoto Y, Okamura T, Miki A, Kaji A, Sakai R, Kitagawa N, Senmaru T, Majima S, Okada H, Nakanishi N, Ushigome E, Hamaguchi M, Yamazaki M, Fukui M. Short energy intake is associated with muscle mass loss in older patients with type 2 diabetes: A prospective study of the KAMOGAWA-DM cohort. *Clin Nutr.* 2021 Apr; 40(4):1613-1620. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.049.
  174. Kim JE, Lee YH, Huh JH, Kang DR, Rhee Y, Lim SK. Early-stage chronic kidney disease, insulin resistance, and osteoporosis as risk factors of sarcopenia in aged population: the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV), 2008-2009. *Osteoporos Int.* 2014 Sep; 25(9):2189-2198. doi: 10.1007/s00198-014-2745-y.
  175. Volpi E, Campbell WW, Dwyer JT, Johnson MA, Jensen GL, Morley JE, Wolfe RR. Is the optimal level of protein intake for older adults greater than the recommended dietary allowance? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Jun; 68(6):677-681. doi: 10.1093/gerona/gls229.
  176. Shalit A, Paschou SA, Psaltopoulou T. A roadmap to medical nutrition therapy in type 2 diabetes. *Hormones (Athens).* 2023 Dec; 22(4):633-635. doi: 10.1007/s42000-023-00483-1.
  177. Wall BT, Gorissen SH, Pennings B, Koopman R, Groen BB, Verdijk LB, van Loon LJ. Aging Is Accompanied by a Blunted Muscle Protein Synthetic Response to Protein Ingestion. *PLoS One.* 2015 Nov 4; 10(11):e0140903. doi: 10.1371/journal.pone.0140903.
  178. Gilmartin S, O'Brien N, Giblin L. Whey for Sarcopenia; Can Whey Peptides, Hydrolysates or Proteins Play a Beneficial Role? *Foods.* 2020 Jun 5; 9(6):750. doi: 10.3390/foods9060750.
  179. Nasimi N, Sohrabi Z, Nunes EA, Sadeghi E, Jamshidi S, Gholami Z, Akbarzadeh M, Faghhi S, Akhlaghi M, Phillips SM. Whey Protein Supplementation with or without Vitamin D on Sarcopenia-Related Measures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2023 Jul; 14(4):762-773. doi: 10.1016/j.advnut.2023.05.011.
  180. Ispoglou T, Witard OC, Duckworth LC, Lees MJ. The efficacy of essential amino acid supplementation for augmenting dietary protein intake in older adults: implications for skeletal muscle mass, strength and function. *Proc Nutr Soc.* 2021 May; 80(2):230-242. doi: 10.1017/S0029665120008010.
  181. Traylor DA, Gorissen SHM, Phillips SM. Perspective: Protein Requirements and Optimal Intakes in Aging: Are We Ready to Recommend More Than the Recommended Daily Allowance? *Adv Nutr.* 2018 May 1; 9(3):171-182. doi: 10.1093/advances/nmy003.
  182. Montiel-Rojas D, Santoro A, Nilsson A, Franceschi C, Capri M, Bazzocchi A, Battista G, de Groot LCPGM, Feskens EJM, Berendsen AAM, Bialecka-Debek A, Surala O, Pietruszka B, Fairweather-Tait S, Jennings A, Capel F, Kadi F. Beneficial Role of Replacing Dietary Saturated Fatty Acids with Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention of Sarcopenia: Findings from the NU-AGE Cohort. *Nutrients.* 2020 Oct 9; 12(10):3079. doi: 10.3390/nu12103079.
  183. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
  184. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C, Chaput JP, Chastin S, Chou R, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, Garcia L, Gichu M, Jago R, Katzmarzyk PT, Lambert E, Leitzmann M, Milton K, Ortega FB, Ranasinghe C, Stamatakis E, Tiedemann A, Troiano RP, van der Ploeg HP, Wari V, Willumsen JF. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020 Dec; 54(24):1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.
  185. Beckwée D, Delaere A, Aelbrecht S, Baert V, Beaudart C, Bruyere O, de Saint-Hubert M, Bautmans I. Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review. *J Nutr Health Aging.* 2019; 23(6):494-502. doi: 10.1007/s12603-019-1196-8.
  186. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, Harvey NC, Kanis JA, Binkley N, Reginster JY, Chapurlat R, Chan DC, Bruyère O, Rizzoli R, Cooper C, Dennison EM; IOF-ESCEO Sarcopenia Working Group. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporos Int.* 2017 Jun; 28(6):1817-1833. doi: 10.1007/s00198-017-3980-9.