

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

“FEDERICO II”

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA



Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia

DOTTORATO DI RICERCA IN TERAPIE AVANZATE

BIOMEDICHE E CHIRURGICHE-XXXIV Ciclo

Direttore: Prof. Giovanni Di Minno

TESI DI DOTTORATO

**“RISCHIO DI SARCOPENIA NELLA POPOLAZIONE ANZIANA CON
DIABETE: ASSOCIAZIONE CON RISCHIO DI MALNUTRIZIONE,
ABITUDINI ALIMENTARI E ADESIONE ALLA DIETA MEDITERRANEA”**

RELATORE

Ch.mo Prof

Giuseppe Della Pepa

CANDIDATA

Dott.ssa Anna Izzo

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	3
2. SARCOPENIA	
2.1 Definizione.....	5
2.2 Diagnosi.....	6
2.3 Sarcopenia e Diabete.....	13
3. SCOPO E LINEE DI RICERCA.....	16
4. REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA	
4.1 <i>Sarcopenia nel diabete mellito di tipo 2: Prevalenza e fattori associati.....</i>	<i>17</i>
4.2 <i>L'impatto dei farmaci ipoglicemizzanti sulla sarcopenia nel diabete di tipo 2: evidenze attuali e meccanismi sottostanti.....</i>	<i>27</i>
5. PROTOCOLLI SPERIMENTALI	
5.1 <i>Valutazione del rischio di sarcopenia e malnutrizione negli anziani con diabete mellito di tipo 2: uno studio cross-sectional durante la pandemia di COVID-19.....</i>	<i>39</i>
5.2 <i>Valutazione delle abitudini alimentari e adesione alle raccomandazioni nutrizionali in una popolazione anziana con diabete: focus sull'assunzione di micronutrienti.....</i>	<i>54</i>
6. CONCLUSIONI.....	69
7. BIBLIOGRAFIA.....	72
8. APPENDICE.....	90
9. PUBBLICAZIONI.....	101

1.INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi anni si è assistito ad una rilevante trasformazione demografica della popolazione, legata a differenti fenomeni, tra cui i tassi di natalità costantemente bassi, l'aumento dell'aspettativa di vita e la riduzione del tasso di mortalità. Nel 2020 la popolazione mondiale era costituita da 727 milioni di persone di età pari o superiore a 65 anni, questo numero raddoppierà fino a raggiungere 1,5 miliardi nel 2050, quindi la quota della popolazione di età pari o superiore a 65 anni aumenterà dal 9,3% nel 2020 al 16% nel 2050. [1] Parallelamente all'invecchiamento della popolazione, è possibile osservare un incremento esponenziale di malattie cronico-degenerative nonché patologie e condizioni legate all'invecchiamento, quali sarcopenia e fragilità nell'individuo anziano, che oggi rappresentano un importante problema sanitario. Da un punto di vista fisiologico, dopo i 40 anni si osserva una progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare; il tasso di deterioramento è stato stimato essere dell'8% ogni dieci anni fino a 70 anni e del 15-25% ogni dieci anni dopo questa età. [2] Allo stesso modo, è stata segnalata una perdita del 10-15% della forza delle gambe ogni dieci anni fino a 70 anni, aumentando al 25-40% ogni dieci anni dopo questa età. [3] I meccanismi alla base dei cambiamenti legati all'età coinvolti nell'insorgenza della sarcopenia non sono completamente compresi e sono legati a diversi processi interagenti, quali: riduzione della sintesi delle proteine muscolari [4], resistenza post-prandiale alla sintesi proteica in risposta a fattori nutrizionali [5], alterazione dell'equilibrio ormonale (testosterone, vitamina D, ormone della crescita, fattore di crescita insulino-simile 1 e cortisolo) [6], accumulo intracellulare di lipidi nel muscolo [7], disregolazione delle vie di degradazione del proteasoma [8], aumento dello stress ossidativo e della disfunzione mitocondriale [9], squilibrio delle citochine proinfiammatorie [10], riduzione del numero di cellule satellite nel muscolo [11], rimodellamento dell'unità motoria [12]. Le modificazioni istologiche che ne conseguono sono una diminuzione dell'area di sezione longitudinale delle miofibre e dei crossbridging tra esse, una riduzione delle fibre di tipo II, una diminuzione del numero e delle dimensioni dei mitocondri, della sintesi proteica e delle unità motore con un'aumentata infiltrazione di tessuto adiposo inter ed intra- muscolare [13]. Ad oggi la sarcopenia è una delle condizioni età-correlata maggiormente presente nell'anziano, ed in particolare gli individui con diabete di tipo 2 hanno un rischio maggiore di sviluppare tale condizione. [14-16]

2. Sarcopenia

2.1 Definizione

La sarcopenia, dal greco "sarx" che significa "carne" o "muscolo" e "penia", ossia "povertà", è stata definita per la prima volta nel 1988 da Irwin Rosenberg come «perdita di massa muscolare correlata all'età» [17], e dieci anni dopo Baumgartner et al. hanno introdotto l'indice di massa muscolare scheletrica (skeletal muscle index, SMI), calcolato come rapporto tra la massa muscolare appendicolare (appendicular skeletal muscle mass, ASM), misurata mediante DXA, e il quadrato dell'altezza in metri (ASM/h^2). Valori di SMI inferiori a -2 DS rispetto a quelli di una popolazione giovane adulta sono considerati diagnostici per la sarcopenia [18]. Nonostante la chiara nozione di sarcopenia, negli anni si sono susseguite diverse definizioni e la sua attuale valutazione nella pratica clinica non è ancora univoca. Negli ultimi anni sono state proposte diverse definizioni di consenso internazionale. L'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definisce la sarcopenia come *“una sindrome caratterizzata da perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare scheletrica e forza con un rischio di esiti avversi come disabilità fisica, scarsa qualità della vita e della morte”*.

Nella definizione di sarcopenia rientra quindi il concetto anatomico di perdita di massa muscolare ed il concetto funzionale di riduzione della forza muscolare che si manifesta, ad esempio, attraverso il rallentamento della marcia ed un aumentato rischio di cadute [19]. Il rationale per l'uso di due criteri si basa sull'evidenza che la forza muscolare non dipende esclusivamente dalla massa muscolare e che la relazione tra forza e massa non è lineare [3].

Dal punto di vista eziologico, l'EWGSOP distingue due categorie di sarcopenia: primaria e secondaria. La sarcopenia può essere considerata *“primaria”* o età-correlata, quando non sono evidenti altre cause di sarcopenia oltre l'invecchiamento. Essa viene invece definita *“secondaria”* quando può essere ricondotta ad una o più cause specifiche. In molte persone anziane l'eziologia della sarcopenia è multifattoriale. In questi casi, infatti, la sarcopenia si presenta come una sindrome geriatrica eterogenea. Per migliorare la gestione nella pratica clinica l'EWGSOP suggerisce la stadiazione della sarcopenia in presarcopenia, sarcopenia e sarcopenia grave, che riflette la gravità della condizione.

- La fase di *presarcopenia* è caratterizzata da una riduzione della massa muscolare non associata a ridotta forza muscolare o performance fisica.
- La fase di *sarcopenia* è caratterizzata da ridotta massa muscolare associata a ridotta forza muscolare o scarsa performance fisica.
- La *sarcopenia grave* è la fase identificata quando tutti e tre i criteri della definizione sono soddisfatti (ridotta massa muscolare, ridotta forza muscolare e scarsa performance fisica). [20].

Una revisione del 2018 dell'EWGSOP, ha recentemente identificato due sottocategorie di sarcopenia: acuta e cronica. La sarcopenia di durata inferiore a 6 mesi è considerata una condizione *acuta*, mentre una condizione di sarcopenia che dura ≥ 6 mesi è considerata una condizione *cronica*. La sarcopenia acuta è solitamente correlata a una malattia o a una lesione acuta, mentre la sarcopenia cronica è probabilmente associata a condizioni croniche e progressive e aumenta il rischio di mortalità. Questa distinzione ha lo scopo di sottolineare la necessità di condurre valutazioni periodiche della sarcopenia in individui che potrebbero essere a rischio al fine di determinare quanto velocemente la condizione si sta sviluppando o peggiorando. Si prevede che tali osservazioni facilitino un intervento precoce con trattamenti che possono aiutare a prevenire o ritardare la progressione della sarcopenia [21].

2.2 Diagnosi

I primi criteri diagnostici condivisi dall'EWGSOP sono stati proposti nel 2010, in cui si suggeriva di utilizzare nella diagnosi la documentazione di ridotta massa muscolare in associazione alla presenza di ridotta forza muscolare e/o di scarsa performance fisica.

Successivamente tali criteri sono stati aggiornati dallo stesso gruppo di lavoro (EWGSOP2) nel 2018, che ha dato maggior risalto all'ipostenia (ridotta forza muscolare) che all'ipotrofia muscolare (ridotta massa muscolare) come elemento cardine per la diagnosi. Pertanto, nella nuova definizione la riduzione della forza muscolare rappresenta il criterio clinico centrale per il sospetto di sarcopenia. La presenza di alterazione della quantità e qualità del muscolo conferma la diagnosi e, infine, il riscontro della riduzione della performance fisica definisce la presenza di sarcopenia severa. Inoltre, EWGSOP2 ha redatto una flow-chart (Figura 1) per la gestione del paziente con sospetto di sarcopenia.

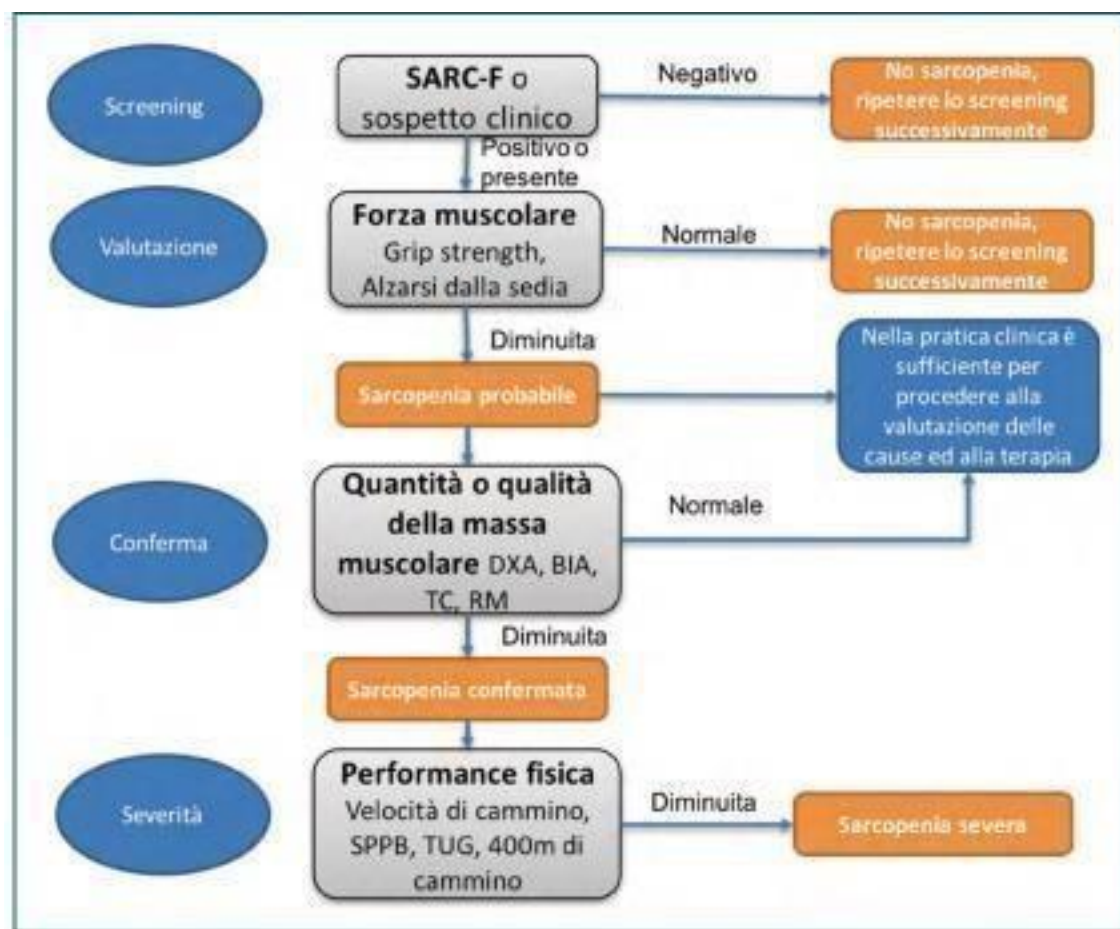


Figura 1 Flow-chart per la gestione del paziente sarcopenico secondo i criteri dell'EWGSOP2

In ambito clinico, l'EWGSOP2 raccomanda in primis l'uso del questionario SARC-F come metodo di screening da utilizzare nelle popolazioni a rischio. Il SARC-F è un questionario che si compone di 5 domande atte ad indagare: 1) forza muscolare; 2) necessità di assistenza nella deambulazione; 3) difficoltà nell'alzarsi da una sedia; 4) difficoltà nel salire le scale; 5) numero di cadute nell'ultimo anno. A ogni item viene assegnato un valore da 0 a 2 per un punteggio totale massimo di 10; valori di SARC-F ≥ 4 sono associati a una limitazione nelle attività fisiche e predittivi di un rischio elevato di eventi avversi. A seguito di una valutazione clinica che evidenzia una sospetta condizione di sarcopenia, per una conferma diagnostica è necessario successivamente procedere alla valutazione di forza, massa e performance fisica.

I tre parametri che definiscono la sarcopenia possono essere valutati con diverse tecniche di misurazione:

Valutazione forza/resistenza muscolare

- *Handgrip strenght*

Poche sono le tecniche convalidate per la misurazione della forza muscolare, la quale viene valutata attraverso la forza di presa ovvero *l'handgrip strenght*. La forza isometrica della presa della mano è fortemente correlata con la potenza muscolare degli arti inferiori. Per la sua facilità di uso, la forza di presa è consigliata per l'uso di routine nella pratica ospedaliera, in contesti clinici specializzati e nell'assistenza sanitaria di comunità [21]. Quando non è possibile effettuare la misurazione della forza di presa a causa di disabilità della mano (ad esempio presenza di artrite avanzata o ictus), è possibile utilizzare metodi per misurare la forza degli arti inferiori.

- *Chair Stand Test: il test della sedia*

Il test della sedia può essere utilizzato per misurare la forza dei muscoli degli arti inferiori. Tale test misura la quantità di tempo necessaria a un paziente per alzarsi cinque volte da una posizione seduta senza usare le braccia. Inoltre, il test della sedia può essere effettuato anche valutando quante volte un paziente riesce a sedersi e alzarsi dalla sedia in un intervallo di 30 secondi

Valutazione massa magra

La misurazione della massa muscolare può essere effettuata mediante diverse tecniche e la quantità muscolare può essere riportata come massa muscolare scheletrica corporea totale (SMM), come massa muscolare scheletrica appendicolare (ASM) o come area della sezione trasversale muscolare di specifici gruppi muscolari. Poiché la massa muscolare è correlata con le dimensioni del corpo, SMM o ASM possono essere corretti utilizzando l'altezza ($ASM/altezza^2$), il peso ($ASM/peso$) o l'indice di massa corporea (ASM/IMC).

- *Tecniche di imaging*

Tra le tecniche utilizzate per analizzare la composizione corporea ritroviamo le tecniche di imaging: la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica nucleare (RMN) e l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA). Sebbene la TC e la RMN siano considerate il gold standard per la misura della massa muscolare, i costi elevati, la scarsa disponibilità e l'elevata esposizione alle radiazioni ionizzanti (per la TC) limitano il loro uso nella pratica clinica. La densitometria ossea (DXA) è una procedura semplice, rapida e non invasiva che permette un'accurata analisi della composizione corporea. Un vantaggio della DXA è che può fornire una stima riproducibile di ASM in pochi minuti

Uno svantaggio è che lo strumento DXA non essendo portatile, è di difficile utilizzo sia nella pratica clinica che nell'ambito della ricerca.

- *BIA (Bioelectrical impedance analysis)*

Oltre alle tecniche di body imaging la valutazione della massa magra può essere anche effettuata con l'analisi di impedenza bioelettrica (BIA). Le apparecchiature BIA non misurano direttamente la massa muscolare, ma ricavano una stima della massa muscolare attraverso la misurazione della conduttività elettrica di tutto il corpo. La BIA utilizza un'equazione di conversione calibrata in riferimento ai valori di massa magra misurati con la DXA in una popolazione specifica. Tale strumento permette un esame rapido, non invasivo e a basso costo che consente di valutare la composizione corporea sia in pazienti allettati che ambulatoriali.

- *Antropometria*

Infine, in ambito ambulatoriale, l'antropometria, in particolare la circonferenza del polpaccio, viene utilizzata per la valutazione dello stato nutrizionale negli anziani ma non è una buona misura della massa muscolare poiché i cambiamenti legati all'età nella perdita di grasso nei depositi e dell'elasticità della pelle contribuiscono a errori di stima nelle persone anziane. Inoltre, vi sono relativamente pochi studi che convalidano le misure antropometriche nelle persone anziane e obese.

Valutazione della performance fisica:

Diversi sono i test utilizzati per la valutazione della performance fisica. Non è sempre possibile utilizzare tali test nel caso in cui la prestazione fisica è compromessa da demenza, disturbo dell'andatura o disturbo dell'equilibrio.

- *Gait speed*

Il *gait speed* (velocità dell'andatura) è considerato un test rapido, sicuro e altamente affidabile per la diagnosi di sarcopenia ed è ampiamente utilizzato nella pratica clinica. Uno dei test della velocità dell'andatura comunemente usato è chiamato test della velocità del cammino di 4 m, con la velocità misurata manualmente con un cronometro o strumentalmente con un dispositivo elettronico per misurare i tempi dell'andatura [22].

- *Il time up and go test (TUG)*

Il TUG è un test che misura il livello di mobilità di un soggetto ed in particolare misura il tempo che una persona impiega per alzarsi da una sedia, camminare fino a un punto di riferimento a 3 m di distanza, girarsi, tornare indietro e sedersi di nuovo [23].

- *Il test del cammino*

Il test del cammino di 400 m valuta la capacità di camminare e la resistenza. Per questo test, i partecipanti sono invitati a completare 20 giri di 20 minuti, ogni giro il più velocemente possibile, e sono ammessi fino a due soste durante il test.

- *Short Physical Performance Battery (SPPB)*

L'SPPB è una breve batteria di test nata per valutare la funzionalità degli arti inferiori.

Questa batteria è costituita da tre sezioni diverse:

- La prima sezione valuta l'equilibrio esaminando la capacità di un individuo di stare con i piedi uniti (10"), in posizione semi-tandem (10") e tandem (10");
- La seconda valuta l'andatura attraverso il gait speed su 4 metri lineari;
- La terza valuta la forza e la resistenza esaminando il tempo utilizzato per alzarsi da una sedia e tornare alla posizione seduta cinque volte.

Questi test possono essere utilizzati anche separatamente nell'ambito della ricerca.

Tutti i test atti alla valutazione delle prestazioni fisiche (velocità dell'andatura, SPPB, TUG, camminata di 400 m) possono essere eseguiti nella maggior parte dei contesti clinici. Il gait speed è il test consigliato dall' EWGSOP2 per la valutazione delle prestazioni fisiche per la praticità e la velocità dell'esecuzione [24].

Oltre all' EWGSOP anche altri gruppi hanno dato delle proprie raccomandazioni come riportato nella **Tabella 1**. Per quanto riguarda il Gruppo di lavoro asiatico (Asian Working Group of Sarcopenia) ha sviluppato delle proprie raccomandazioni e l'unica differenza è nei valori di cut-off, in considerazione delle caratteristiche antropometriche della popolazione asiatica. [25]. La riduzione della massa muscolare e della prestazione fisica è stata inclusa nella definizione di sarcopenia dall'International Working Group on

Sarcopenia [26], mentre la Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) definisce la sarcopenia come riduzione della massa e della forza muscolare.[27] (Tabella 1)

Tabella1. Criteri diagnostici di sarcopenia suddivisi per i singoli parametri secondo i principali gruppi di ricerca			
Criteri	Massa Muscolare	Forza muscolare	Performace fisica
	AWGS ≤ 7.0 Kg /m ² in men	ASM/ht ² Grip strenght < 26 kg in men	Gait speed < 0.8 m/sec
	≤5.4 Kg/m ² in women	<18 kg in women	
EWGSOP1	ASM/ht ² <7,26 Kg /m ² in men < 5,5 Kg/m ² in women	Grip strenght <30kg in men <20 kg in women	SPPB ≤ 8 Gait speed < 0.8 m/sec
EWGSOP2	ASM/h ² < 7.0 Kg /m ² in men < 6 Kg/m ² in women	Grip strenght <27kg in men <16 kg in women	SPPB ≤ 8 point score Gait speed < 0.8 m/sec TUG ≥ 20 sec 400 m walk test non- completion or ≥ 6 min for completion
FNIH	ASM/BMI < 0.789 in men <0.512 in women	Grip strenght < 26 kg in men <16 kg in women	
IWGS	ASM/ h ² ≤ 7.23 kg/m ² in men and ≤ 5.67 kg/m ² in women	-	Gait speed < 1 m·/s

2.3 Sarcopenia e Diabete

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è una delle malattie metaboliche più diffuse. L'allarmante aumento della prevalenza del diabete di tipo 2 in tutto il mondo, che sta esplodendo sia nei paesi a basso reddito che negli adolescenti/giovani adulti, così come il suo pesante impatto sulla longevità e sulla qualità della vita, pone enormi sfide nella diagnosi, prevenzione e trattamento di questa malattia. Come esposto precedentemente il miglioramento del sistema sanitario e i progressi nella prevenzione e nel trattamento delle principali malattie non trasmissibili hanno notevolmente aumentato la longevità della popolazione. Poiché l'avanzare dell'età rappresenta un fattore di rischio per il diabete di tipo 2 e il miglioramento dell'assistenza sanitaria ha contribuito a ridurre la mortalità anche nella popolazione diabetica, il numero di persone anziane con diabete di tipo 2 è aumentato notevolmente negli ultimi anni. Il DMT2 rappresenta un importante onere sanitario nella popolazione anziana, interessando circa il 25% delle persone di età superiore ai 65 anni; questa percentuale dovrebbe aumentare ulteriormente nei prossimi decenni. Oltre alle complicanze micro e macrovascolari, nelle persone anziane con diabete di tipo 2, la sarcopenia, sta emergendo come una terza categoria di complicanze [28]. Numerosi studi hanno evidenziato una forte relazione biunivoca tra sarcopenia e Diabete Mellito tipo 2. [14] Queste due patologie, infatti, presentano un pathway patogenetico comune.

Nell'ambito del binomio sarcopenia-diabete, vi è una relazione bidirezionale e la presenza di una delle due condizioni potrebbe aumentare il rischio di sviluppare l'altra [28]. Una diminuzione della massa e della forza muscolare, come avviene nella sarcopenia, porta di conseguenza ad una riduzione dell'uptake di glucosio e un maggior accumulo di grasso intramuscolare, condizioni che portano ad un rischio di sviluppare iperglicemia e insulino-resistenza. D'altra parte, diversi meccanismi possono spiegare la maggiore prevalenza di sarcopenia nei soggetti con diabete di tipo 2. Gli effetti anabolici dell'insulina sul muscolo scheletrico sono ben noti; le loro vie coinvolgono la fosfoinositide3-chinasi, il fosfoinositolo trifosfato, la proteina chinasi B/AKT. Oltre alla sintesi proteica, questi pathways inducono la traslocazione del trasportatore del glucosio di tipo 4 (GLUT4) [29], e la mancata inibizione della sintesi del glicogeno per fosforilazione della glicogeno sintasi chinasi 3, portando ad un miglioramento del metabolismo muscolare. AKT induce inoltre l'attivazione di mTOR, che promuove la sintesi proteica e inibisce l'attività della FoxO3, riducendo l'espressione dell'ubiquitina ligasi E3, che media l'atrofia delle cellule muscolari [30]. Tutti questi meccanismi sono progressivamente compromessi

dall'insulino resistenza associata al diabete di tipo 2 generando una diminuzione della sintesi proteica e una maggiore degradazione proteica, favorendo così la perdita di massa e forza muscolare [31]. Inoltre, l'insulino resistenza riduce la massa muscolare e la contrattilità muscolare a causa dell'aumento delle citochine infiammatorie, dell'espressione della miostatina, con una contestuale riduzione del flusso sanguigno e dell'assorbimento del glucosio da parte del muscolo scheletrico [32]. È interessante notare che i pazienti con una durata più lunga di DMT2 hanno maggiori probabilità di diminuire la massa e la forza muscolare prevalentemente negli arti inferiori piuttosto che negli arti superiori [33-34], probabilmente a causa di una riduzione maggiore del numero di fibre di tipo ossidativo [35]. L'iperglicemia cronica nel diabete di tipo 2 promuove di per sé un aumento dei prodotti finali della glicosilazione avanzata (AGE) nel muscolo scheletrico che potrebbe influenzare la massa muscolare, la forza di presa, la potenza di estensione delle gambe e la velocità di camminata [36]. Gli AGE possono aumentare lo stress ossidativo, le citochine infiammatorie e promuovere la formazione di cross-links e la rottura di proteine del tessuto muscolari in soggetti anziani [37-38]. È importante sottolineare che quando i livelli di glucosio nel sangue sono elevati, una grande quantità di glucosio viene incanalata nella via dei polioli, con conseguente aumento della formazione del sorbitolo che viene convertito dalla sorbitolo deidrogenasi in fruttosio. I metaboliti derivati dalla via dei polioli riducono le difese antiossidanti della cellula, promuovono la formazione di precursori degli AGE. Questi fenomeni promuovono collettivamente lo stress ossidativo e l'infiammazione [39]. Nel diabete di tipo 2 è stato riportato un aumento dell'infiammazione e dello stress ossidativo [40]. Le evidenze disponibili mostrano che le citochine infiammatorie, il fattore di necrosi tumorale- α , l'interleuchina-6 e la proteina C reattiva, possono influenzare negativamente la massa muscolare, la forza e la funzione muscolare promuovendo l'atrofia dei muscoli attraverso la riduzione dell'anabolismo muscolare e promuovendo invece la degradazione attraverso il fattore di trascrizione Nuclear factor Kappa B [41]. Prove crescenti suggeriscono che lo stress ossidativo gioca un ruolo fondamentale nella fisiopatologia dell'insulinoreistenza e del diabete di tipo 2 [42-43], così come nei cambiamenti muscolari legati all'età e nell'insorgenza della sarcopenia, influenzando la dimensione del muscolo scheletrico, l'attivazione delle fibre, l'accoppiamento eccitazione-contrazione ed il crossbridge cycling [44-46]. Infine, la presenza di complicanze croniche microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovascolari (cardiovascolari) può spiegare ulteriormente la maggiore prevalenza di sarcopenia nel diabete di tipo 2. In particolare, la retinopatia e la

disabilità visiva associata possono avere un impatto sull'equilibrio, che è coinvolto sia nella locomozione che nelle prestazioni fisiche, causando limitazioni di mobilità che potrebbero influenzare l'attività fisica, la forza e la qualità muscolare [47]. Inoltre, la nefropatia può contribuire alla sarcopenia, in particolare promuovendo la perdita di massa muscolare, attraverso acidosi metabolica, disfunzione mitocondriale, aumento dell'infiammazione, perdita di proteine, ridotta sintesi di vitamina D, difetti nella segnalazione intracellulare del fattore di crescita insulino-simile 1, infiammazione e risposte cataboliche [48]. La neuropatia diabetica periferica è caratterizzata dalla perdita accelerata di unità motorie con conseguente debolezza muscolare, atrofia e infiltrazione di grasso intramuscolare che favoriscono la perdita di forza muscolare, potenza e resistenza [49, 50]. Infine, le complicanze macrovascolari, come la malattia vascolare periferica, possono favorire l'ischemia muscolare, così come una minore forza muscolare, massa e prestazioni [51].

3.SCOPO E LINEE DI RICERCA

Sulla base di quanto precedentemente esposto si evince un forte relazione tra la Sarcopenia e il Diabete, in questo contesto si inserisce il mio lavoro di tesi che ha l'obiettivo di:

- Valutare i possibili fattori associati allo sviluppo della sarcopenia nei soggetti con diabete mellito di tipo 2; [Izzo et al, 2021¹; Massimino et al, 2021²]
- Valutare la relazione tra rischio di sarcopenia e i fattori nutrizionali in una coorte di soggetti anziani con diabete mellito di tipo 2. [Izzo et al, 2021³; Izzo et al, 2021⁴]

Tali obiettivi sono stati raggiunti attraverso un'attenta revisione sistematica della letteratura e attraverso protocolli sperimentali condotti su una coorte di soggetti anziani con diabete mellito di tipo 2.

-
1. **Izzo A**, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*. 2021;13(1):183. 2021 Jan 9. doi:10.3390/nu13010183
 2. Massimino E, **Izzo A**, Riccardi G, Della Pepa G. The Impact of Glucose-Lowering Drugs on Sarcopenia in Type 2 Diabetes: Current Evidence and Underlying Mechanisms. *Cells*. 2021;10(8):1958. 2021 Aug 1. doi:10.3390/cells10081958.
 3. **Izzo A**, Massimino E, Castaldo C, Ferretti E, Rivellese AA, Della Pepa G. Risk-evaluation of sarcopenia and malnutrition in older patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study during the COVID-19 pandemic. *Under review on Clinical Nutrition*.
 4. **Izzo A**, Massimino E, Castaldo C, Rivellese AA, Della Pepa G. Assessment of eating habits and adherence to nutritional recommendations in an elderly population: focus on micronutrient intake. *Submitted on Nutrients*

5. REVISIONI SISTEMATICHE DELLA LETTERATURA

5.1 Sarcopenia nel diabete mellito di tipo 2: Prevalenza e fattori associati

INTRODUZIONE

La sarcopenia, una condizione degenerativa del muscolo scheletrico correlata al processo di invecchiamento, ha ricevuto un interesse crescente nell'ultimo decennio per il progressivo aumento delle aspettative di vita, per la sua diffusione a livello globale, e per la forte associazione con le numerose malattie croniche; è ora riconosciuta come una condizione indipendente dalla Classificazione internazionale delle malattie, decima revisione (ICD-10-CM 62.84).[52] Si stima che durante i prossimi 30 anni la prevalenza della sarcopenia aumenterà in modo significativo, rendendola un grave problema di salute pubblica.[53] Attualmente, è stata dedicata una crescente attenzione alla sarcopenia nei soggetti con diabete di tipo 2, sia per motivi clinici che di ricerca, a causa del pesante impatto che questa può avere sulla qualità della vita delle persone anziane con diabete di tipo 2. Di fatti oltre alle complicanze microvascolari e macrovascolari, le persone anziane con DMT2 hanno un più alto tasso di disabilità funzionali, malattie coesistenti e diversi disturbi geriatrici [54-55]. Negli ultimi anni la comunità scientifica ha posto particolare attenzione su due questioni:

(1) se la sarcopenia è associata ai fattori tipici della condizione diabetica come il controllo metabolico, la durata della malattia e la presenza di complicanze del diabete, (2) il ruolo svolto dalla dieta e dai farmaci ipoglicemizzanti nello sviluppo della sarcopenia.

Le informazioni su queste problematiche sono rilevanti per identificare meglio i pazienti a più alto rischio di sarcopenia e per implementare strategie dietetiche e farmacologiche appropriate per ridurre questo rischio.

SCOPO DELLO STUDIO

Sulla base di queste premesse abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura con l'obiettivo di fornire un'analisi aggiornata su: (1) il rischio di sarcopenia in individui con diabete di tipo 2 e (2) la sua associazione con caratteristiche importanti dei pazienti

con diabete di tipo 2 come età, sesso, indice di massa corporea (IMC), durata della malattia, controllo glicemico, presenza di complicanze micro o macrovascolari, stato nutrizionale e farmaci ipoglicemizzanti.

MATERIALI E METODI

È stata condotta una revisione letteraria effettuando una ricerca attraverso il motore di ricerca Pubmed di articoli pubblicati negli ultimi 20 anni (2000-2020), sono stati presi in considerazione anche studi rilevanti precedenti, sulla prevalenza della sarcopenia nel diabete di tipo 2 e sui fattori associati. I termini MeSH utilizzati per la ricerca sono stati: “sarcopenia” AND “diabetes” OR “type 2 diabetes mellitus” OR “diabetes mellitus” OR “blood glucose control” OR “glycated hemoglobin” OR “diabetes treatment” OR “diabetes diet” OR “glucose-lowering drugs” OR “diabetes complications” OR “microvascular complications” OR “macrovascular complications”.

La ricerca si è limitata agli studi sull'uomo ed in lingua inglese. Riguardo alla tipologia di articoli inseriti in questa revisione narrativa sono stati inclusi: studi prospettici di coorte, studi retrospettivi e trasversali, metanalisi e revisioni sistematiche. Sono stati inoltre considerati gli editoriali ed i commenti agli articoli più rilevanti. Al contrario, sono stati esclusi gli studi che non soddisfacevano i criteri di selezione, le pubblicazioni duplicate, studi clinici di intervento e gli articoli non originali.

I testi integrali sono stati analizzati in maniera indipendente per determinare se soddisfacessero i criteri di inclusione stabiliti. Di 749 articoli inizialmente identificati di potenziale interesse, 56 sono stati selezionati per la revisione completa.

RISULTATI

Prevalenza della sarcopenia in individui con diabete mellito di tipo 2

Negli studi epidemiologici, la prevalenza della sarcopenia nel diabete di tipo 2 ha un ampio range, variando dal 7% al 29,3% nelle diverse popolazioni (**Appendice: Tabella 2**). Nel diabete di tipo 2, è stata costantemente riportata una maggiore prevalenza di sarcopenia rispetto agli individui non diabetici. In particolare, una recentissima metanalisi, comprendente un numero totale di 6526 partecipanti (1832 con T2DM e 4694 controlli), ha mostrato che la prevalenza della sarcopenia è significativamente più alta nel diabete di tipo 2 rispetto ai soggetti non diabetici (OR 1,55; IC 95% 1,25-1,91; p <0,001)

[14]. In questa metanalisi la prevalenza della sarcopenia variava dal 5% al 50% nei 15 studi analizzati (sette studi erano trasversali e otto erano caso-controllo, rispettivamente). È interessante notare che gli individui con diabete di tipo 2 presentavano prestazioni e forza muscolare inferiori rispetto a quelli normoglicemici, mentre non è stata osservata alcuna differenza nella massa muscolare [14]. Allo stesso modo, Veronese et al. nella loro metanalisi hanno riportato che la prevalenza della sarcopenia nel diabete di tipo 2 era del 28,4% contro il 18,7% nel gruppo di controllo (OR 1,63; 95% CI 1,20-2,22; p = 0,002) [56].

Sarcopenia in individui con diabete mellito di tipo 2: fattori associati

Età

È stata ripetutamente segnalata un'associazione significativa tra sarcopenia ed età nei soggetti con diabete di tipo 2. La maggior parte degli studi ha dimostrato che gli individui con diabete di tipo 2 e sarcopenia in media sono più anziani di quelli senza sarcopenia: 73,6 anni e 67,2 anni, rispettivamente (**Figura 2A**). Infatti, come osservato da Cui et al., la prevalenza della sarcopenia nel diabete di tipo 2 aumenta progressivamente all'aumentare dell'età (17,4% nella fascia di età 65-69 anni, 28,1% nella fascia di età 70-74 anni, 52,4% nella fascia di età di 75-80 anni e il 60% nelle fasce di età sopra gli 80 anni) [57]. Allo stesso modo, Murata et al. hanno mostrato che circa il 40% dei pazienti con diabete di tipo 2 ≥ 80 anni presenta sarcopenia.[58]

Genere

L'impatto del genere sulla prevalenza della sarcopenia differisce tra gli studi ed i dati non sono univoci. In alcuni studi, una prevalenza significativamente maggiore di sarcopenia è stata riportata negli uomini [59-61], in altri nelle donne [62-63]. Tuttavia, numerosi altri studi [64-71] non hanno trovato alcuna differenza nella distribuzione di genere tra DMT2 con sarcopenia.

Inoltre, Anagnostis et al. hanno riferito che la stima puntuale per il rischio di sarcopenia negli uomini e nelle donne con diabete di tipo 2 era 1,72 (95% CI 1,1-2,69; p = 0,017) e 1,46 (95% CI 0,94-2,25; p = 0,08), rispettivamente, rispetto a quelli senza DMT2, e questa differenza tra i sessi non era risultata significativa [14].

Indice di massa corporea

Negli studi analizzati l'*Indice di massa corporea* (IMC) è significativamente più basso negli individui con diabete di tipo 2 con sarcopenia rispetto a quelli senza di essa e molti studi hanno dimostrato che la prevalenza della sarcopenia diminuisce significativamente all'aumentare dell'IMC (**Figura 2B**). È interessante notare che Fukuoka et al. hanno mostrato che raggruppando gli individui con diabete di tipo 2 in quartili in base al grasso corporeo, la più bassa prevalenza di sarcopenia è stata osservata nel terzo quartile rispetto sia al primo che al quarto quartile. [72] Questo risultato suggerisce che negli individui con diabete di tipo 2, sia un basso indice di massa corporea che un elevato livello di grasso corporeo sono associati alla sarcopenia.

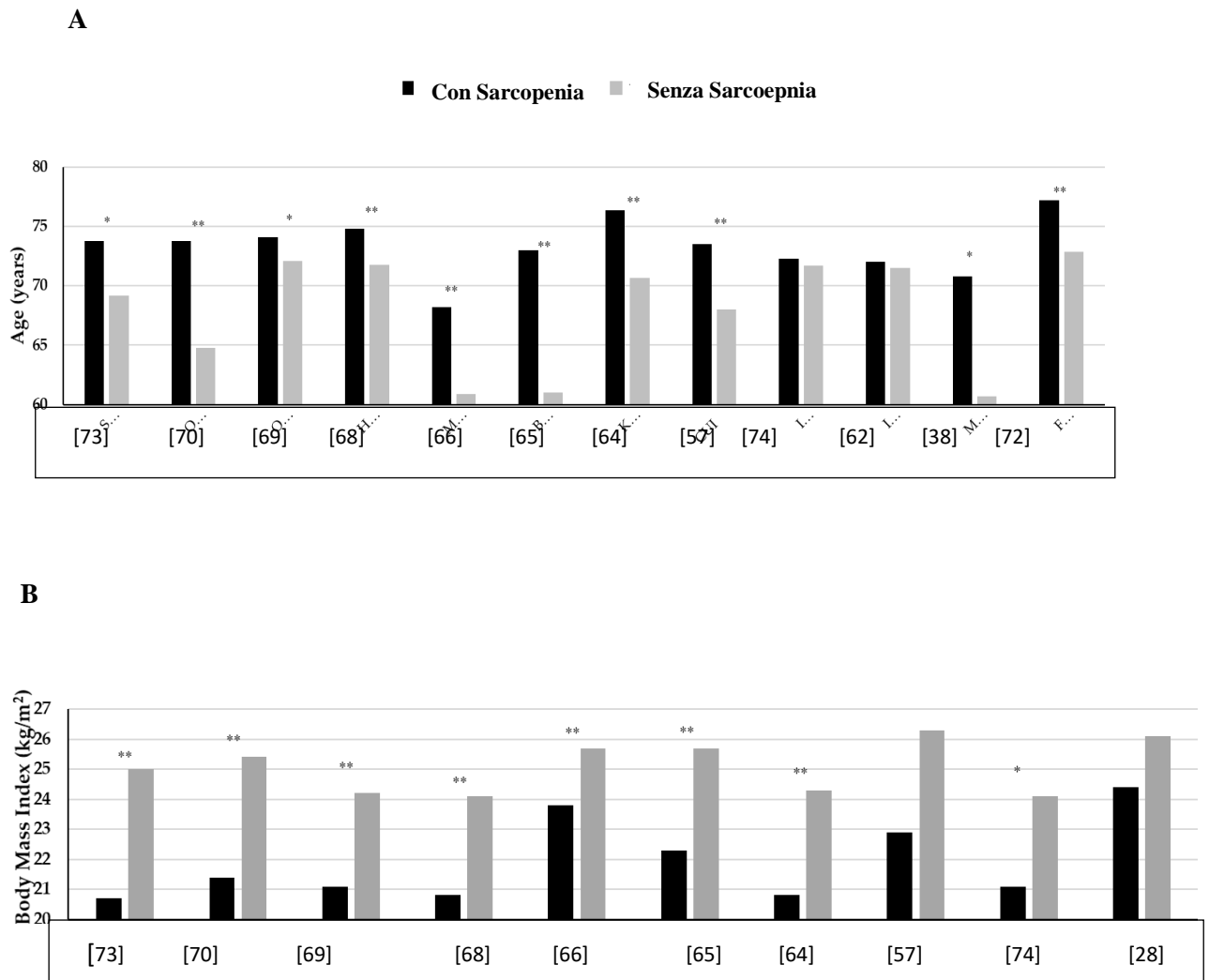


Figura 2 Valori medi dell'età (A) e dell'indice di massa corporea (B) in pazienti con diabete mellito di tipo 2 con e senza sarcopenia negli studi epidemiologici* <0,005; ** <0,001.

Durata del diabete

Considerando la durata di DMT2, i dati non sono univoci. In alcuni studi, maggiore è la durata del diabete, maggiore è la prevalenza della sarcopenia.[38,64,69,70,74] In particolare, il lavoro di Cui et al. ha mostrato che dividendo i partecipanti in base alla durata del diabete, la prevalenza della sarcopenia era rispettivamente del 27,6%, 21,8% e 52,6% nei gruppi con una durata del diabete inferiore a 10, tra 10 e 20 e superiore a 20 anni. [62] Tuttavia, altri studi non hanno trovato alcuna associazione tra durata della malattia e sarcopenia (**Figura 3A**) [65,68,73,74,62]. Ciò è stato confermato dalla metanalisi di Anagnostis et al. che non mostra alcuna differenza nella prevalenza della sarcopenia tra individui con un diabete di tipo 2 con durata media ≥ 9 anni o $< 8,5$ anni.[14]

Controllo glicemico

Negli studi epidemiologici, il controllo glicemico, valutato principalmente misurando l'emoglobina glicata (HbA1c), non è risultato associato alla presenza di sarcopenia negli individui con diabete mellito di tipo 2 (**Figura 3B**). Solo in pochi studi la frequenza della sarcopenia era correlata ai livelli di HbA1c. [73,75] Tra questi, Sugimoto et al. hanno riportato che la frequenza della sarcopenia aumenta linearmente con l'HbA1c, in particolare negli individui magri, e questa associazione è indipendente dalle principali covariate, inclusi i fattori antropometrici e la durata del diabete.[73] Al contrario, Ida et al. hanno riportato livelli di HbA1c più bassi negli uomini con sarcopenia. [74]

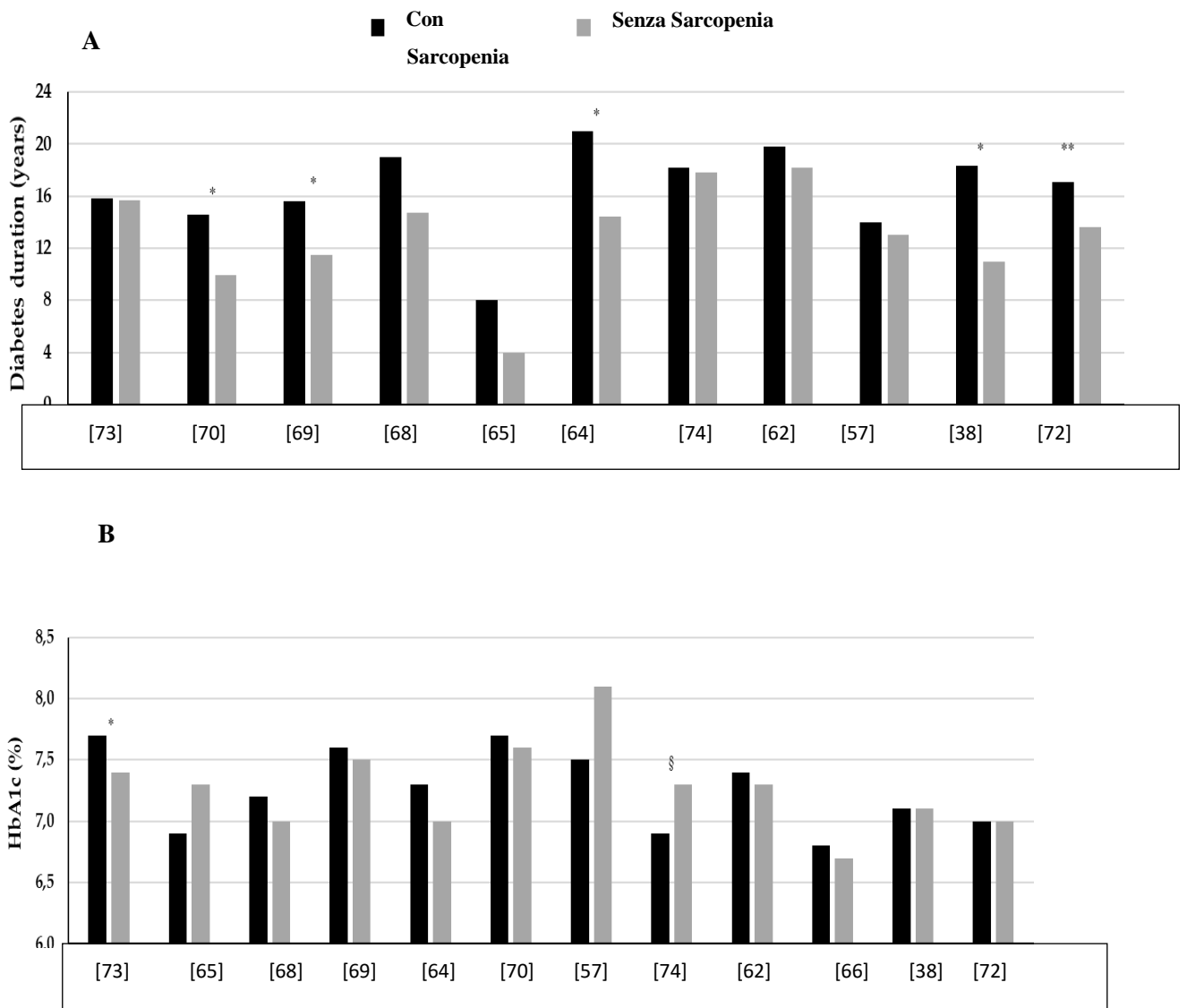


Figura3. Durata media del diabete (A) e emoglobina glicata (B) in pazienti con diabete mellito di tipo 2 con e senza sarcopenia negli studi epidemiologici* <math><0,005</math>; ** <math><0,001</math>.

Complicanze microvascolari e macrovascolari

Retinopatia, nefropatia e neuropatia sono complicanze microvascolari comuni nei pazienti con diabete di tipo 2. In alcuni studi è stata osservata una differenza nella prevalenza della sarcopenia in base alla presenza di queste complicanze. Fukuda et al. hanno riferito che la sarcopenia e la ridotta forza muscolare erano significativamente associate alla progressione della retinopatia diabetica e, in particolare, della retinopatia proliferativa

(OR 7,78, 95% CI 1,52-39,81, $p = 0,014$ e OR 6,25, IC 95% 1,15-33,96, $p = 0,034$, rispettivamente).[60] Sebbene la frequenza della nefropatia fosse simile nei soggetti con diabete di tipo 2 con e senza sarcopenia, Bouchi et al. hanno mostrato che in presenza di sarcopenia il rischio di progressione dell'albuminuria era aumentato. [65] Per quanto riguarda la neuropatia, Ida et al. hanno riferito che era più frequente tra le donne che tra gli uomini nel gruppo sarcopenico.[67] Nomura et al. hanno riferito che negli uomini e nelle donne di età >50 anni, gli individui con neuropatia avevano una forza di estensione del ginocchio corretta per il peso corporeo inferiore rispetto ad individui senza neuropatia [49]; risultati simili sono stati riportati da Kalyani et al.[77] Studi epidemiologici non hanno mostrato differenza nella prevalenza delle malattie cardiovascolari nei soggetti con diabete mellito tipo 2 con o senza sarcopenia (Figura 4). In uno studio, Ida et al. hanno osservato una maggiore prevalenza di malattie cardiovascolari nelle donne con diabete di tipo 2 con sarcopenia. [67] È interessante notare che lo studio di Murai et al. ha mostrato che negli individui con diabete di tipo 2 con sarcopenia, una qualità muscolare inferiore e l'elevato livello di grasso viscerale erano significativamente associati alla presenza di malattie cardiovascolari; ciò suggerisce che gli individui con diabete di tipo 2 con accumulo di grasso viscerale e bassa qualità muscolare potrebbero avere un rischio cardiovascolare maggiore.[78] Per quanto riguarda la malattia del piede diabetico, una comune complicanza a lungo termine del diabete, Cheng et al. hanno riportato che la percentuale di sarcopenia nei pazienti con malattia del piede diabetico era più del doppio rispetto a quelli senza malattia del piede diabetico, e la sarcopenia era indipendentemente associata a questa condizione. Inoltre, nel gruppo della malattia del piede diabetico, i pazienti con sarcopenia mostravano un maggior numero di ulcere del piede, grado Wagner più elevato e una maggiore percentuale di amputazione rispetto ai pazienti senza sarcopenia.[79]

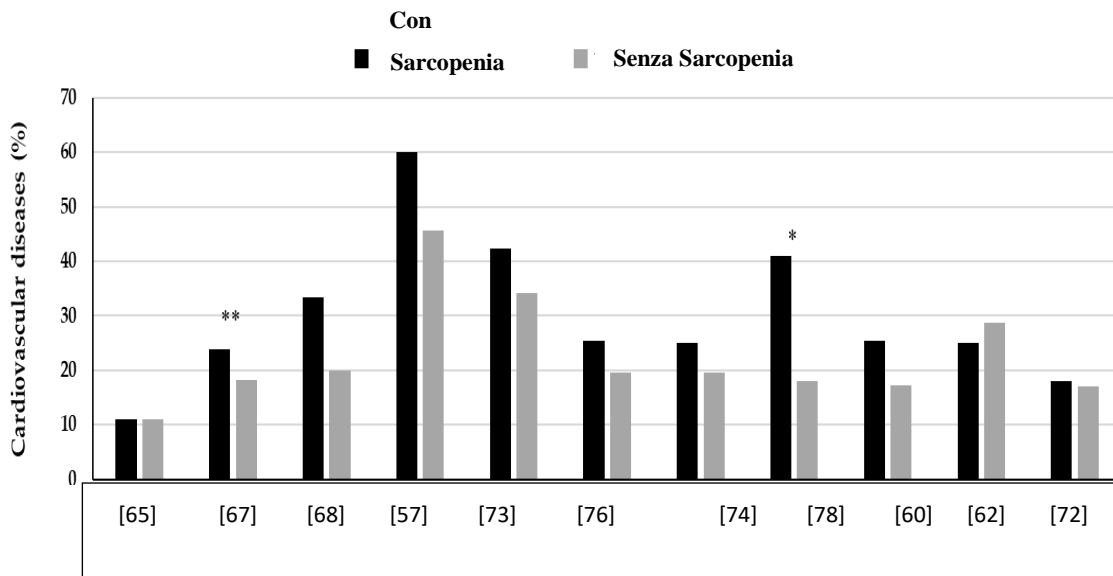


Figura 4. Prevalenza delle malattie cardiovascolari negli individui con diabete mellito tipo 2 con e senza sarcopenia negli studi epidemiologici * <0,005; ** <0,001

Stato nutrizionale e stile di vita

È stata osservata un'alta prevalenza di sarcopenia in soggetti con diabete di tipo 2 con uno stato nutrizionale non ottimale. [80] In particolare, Okamura et al. hanno riferito che nei pazienti con diabete di tipo 2 con sarcopenia, l'assunzione di energia era significativamente inferiore rispetto a quelli senza sarcopenia (1499 vs. 1786 kcal/giorno, rispettivamente), mentre nessuna differenza si osservava nell'assunzione di proteine, carboidrati o grassi. Dopo aver aggiustato per età, sesso, esercizio fisico, abitudine al fumo, HbA1c e IMC, l'assunzione di energia è stata negativamente associata alla presenza di sarcopenia (OR 0,86; 95% CI 0,78-0,95; p = 0,001).[69]

Negli individui con diabete di tipo 2 con sarcopenia, l'assunzione di acidi grassi omega-3 è risultata inferiore rispetto a quelli senza sarcopenia (rispettivamente 2,6 contro 3,0 g/die). [81] Per quanto riguarda altri fattori dello stile di vita, gli studi epidemiologici non riportano differenze nelle abitudini di fumo e consumo di alcol tra individui con diabete di tipo 2 con e senza sarcopenia (**Appendice: tabella 3**), anche quando l'analisi è stata eseguita separatamente negli uomini e nelle donne. Al contrario, negli individui con diabete di tipo 2 con sarcopenia la prevalenza dell'attività fisica è risultata inferiore [57,61,82]; allo stesso modo, è stato dimostrato che camminare >5401 passi/giorno ha un effetto protettivo poiché è associato a una prevalenza inferiore del 70 % di sarcopenia nei pazienti con diabete di tipo.[61]

CONCLUSIONI

L'evidenza disponibile è piuttosto concordante nel dimostrare che la prevalenza della sarcopenia nei pazienti con diabete di tipo 2 è aumentata. Diversi meccanismi possono essere responsabili di questa associazione come ridotta sensibilità all'insulina, iperglicemia cronica, AGE, infiammazione subclinica e complicanze microvascolari e macrovascolari. Tuttavia, è stato dimostrato che solo l'aumento dell'età e un basso indice di massa corporea rappresentano i principali fattori di rischio per lo sviluppo della sarcopenia nel diabete di tipo 2. I dati sull'associazione tra tale condizione e gli altri fattori associati al diabete sono contrastanti; tuttavia, nel complesso, il controllo glicemico e la durata del diabete non sembrano svolgere un ruolo di primo piano. In relazione alle complicanze del diabete, ci sono alcune indicazioni che la sarcopenia potrebbe essere associata a retinopatia diabetica, neuropatia e malattia del piede, mentre non è stata osservata alcuna associazione con complicanze macrovascolari. Lo stile di vita gioca anche qui un ruolo importante, la sarcopenia è presente maggiormente nei soggetti che seguono uno stile di vita sedentario associato a un apporto inadeguato di energia e nutrienti.

4.2. L'impatto dei farmaci ipoglicemizzanti sulla sarcopenia nel diabete di tipo 2: evidenze recenti e meccanismi sottostanti

INTRODUZIONE

Come mostrato precedentemente la prevalenza della sarcopenia negli individui con diabete di tipo 2 è maggiore rispetto ai non diabetici e poichè dalla precedente revisione abbiamo osservato come i pazienti anziani con diabete sono in politerapia con farmaci ipoglicemizzanti, è opportuno indagare sui possibili effetti di quest'ultimi sulla sarcopenia. Il miglioramento del compenso metabolico in questi pazienti, attraverso un trattamento appropriato, potrebbe ridurre il rischio di sarcopenia. Un miglior approccio per prevenire e trattare la sarcopenia potrebbe essere basato sulle modifiche dello stile di vita [83]. È importante sottolineare che, sebbene la perdita di massa muscolare sembri essere una parte inevitabile del processo di invecchiamento, vi è una variazione nei tassi di declino nella popolazione [84], indicando che fattori comportamentali modificabili potrebbero influenzare lo sviluppo della sarcopenia. Oltre ai cambiamenti dello stile di vita, va considerato che sono disponibili diversi farmaci ipoglicemizzanti per il trattamento del diabete di tipo 2 ed esercitano attività ipoglicemizzante attraverso vari meccanismi che possono avere un impatto diverso sugli squilibri fisiopatologici che portano alla sarcopenia. Da questo punto di vista, negli ultimi anni lo scenario della gestione farmacologica dei pazienti con diabete di tipo 2 è diventata molto complessa. Le linee guida suggeriscono la necessità di tenere conto delle caratteristiche eterogenee dei pazienti, mettendo i pazienti al centro della cura, individuando i target e gli obiettivi del trattamento [85-88]

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo della presente revisione sistematica della letteratura è stato fornire un aggiornamento sugli effetti dei farmaci ipoglicemizzanti sulla sarcopenia in individui con diabete di tipo 2, ponendo particolare attenzione per i parametri utilizzati per definire la sarcopenia: forza muscolare (valutata dalla forza di presa), quantità muscolare /qualità (valutata dalla massa magra appendicolare o dalla massa muscolare scheletrica o dai loro indici) e le prestazioni fisiche (valutate dalla velocità dell'andatura o dalla batteria della

prestazione fisica breve). Inoltre, abbiamo descritto anche i meccanismi plausibili con cui i farmaci ipoglicemizzanti possono avere un impatto sulla sarcopenia.

MATERIALI E METODI

Procedure sperimentali.

La ricerca della letteratura per questa revisione narrativa [51] è stata condotta cercando sulla banca-dati PubMed articoli pubblicati negli ultimi 20 anni (2001–2021), considerando che la maggior parte dei farmaci ipoglicemizzanti è stata approvata negli ultimi vent'anni; nell'analisi sono stati considerati gli studi più rilevanti anche se antecedenti. I termini MeSH utilizzati sono stati: “sarcopenia” OR “skeletal muscle mass” OR “muscle strength” OR “handgrip strength” OR “appendicular skeletal muscle mass” OR “muscle mass” OR “gait speed” AND “glucose-lowering drugs” OR “antidiabetic drugs” OR “metformin” OR “biguanides” OR “thiazolidinediones” OR “glitazones” OR “sulfonylureas” OR “DPP-4 inhibitors” OR “gliptins” OR “incretins” OR “GLP-1 receptor agonists” OR “SGLT2 inhibitors” OR “gliflozins” OR “insulin therapy” AND “diabetes”. La ricerca è stata limitata agli studi clinici su esseri umani ed in lingua inglese.

Ai fini di tale revisione narrativa l'attenzione è stata posta in particolare sugli studi clinici condotti in individui con DMT2, escludendo studi retrospettivi e trasversali, metanalisi e revisioni sistematiche su studi epidemiologici. Studi che non soddisfacevano i criteri di selezione, pubblicazioni duplicate, articoli non originali, documenti di consenso, lettere all'editore, editoriali e studi in altre lingue rispetto all'inglese sono stati esclusi.

Inizialmente, sono stati identificati 978 articoli di potenziale interesse, ma dopo un attento screening dei lavori attraverso titolo, abstract o testo integrale sono stati selezionati 36 articoli che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione ed utilizzati per lo scopo di questa revisione.

Valutazione della sarcopenia. Nei diversi studi analizzati sono stati valutati i parametri per l'identificazione della sarcopenia, ovvero la forza muscolare, la quantità/qualità muscolare e la performance fisica. La forza muscolare scheletrica viene solitamente valutata attraverso l'uso di un dinamometro [5]; il test della sedia è un modo semplice per valutare la forza e la resistenza quando è presente una disabilità che compromette la

valutazione della forza di presa [5]. La quantità della massa muscolare può essere definita come massa muscolare scheletrica corporea totale (SMM), come massa muscolare scheletrica appendicolare (ASM) o come area di sezione trasversale muscolare specifica di gruppi muscolari o posizioni del corpo. Poiché sia la SMM che l'ASM sono strettamente correlate con le dimensioni corporee, possono essere corrette per l'altezza o per l'indice di massa corporea (IMC), ovvero utilizzando l'altezza al quadrato, il peso o l'indice di massa corporea. La quantità/massa muscolare è stata valutata con diverse tecniche quali: Risonanza Magnetica (MRI), Tomografia Computerizzata (TC), Assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) [52,53]. Infine, l'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) è stata utilizzata per stimare indirettamente l'SMM totale o dell'ASM [54].

La performance fisica può essere misurata attraverso l'utilizzo di diversi test come la velocità dell'andatura, la Short Physical Performance Battery (SPPB), il Timed-Up and Go test (TUG) e il test del cammino di 400 m. Il test di velocità dell'andatura che di solito viene eseguito è chiamato camminata abituale di 4 m test di velocità e viene richiesto al partecipante di spostarsi di 4-6 m alla normale velocità di camminata [55]. L'SPPB è un test composito che include la valutazione della velocità dell'andatura, un test di equilibrio e un test di resistenza [56]. Per il test TUG, agli individui viene chiesto di alzarsi da una sedia, camminare fino a un punto di riferimento a 3 m di distanza, girarsi, tornare indietro e sedersi di nuovo [57]. Il test del cammino di 400 m valuta la capacità di camminare e la resistenza. Per questo test, i partecipanti sono invitati a completare 20 giri di 20 m

RISULTATI

Effetti dei farmaci ipoglicemizzanti sui parametri della Sarcopenia

Metformina

I dati emersi da studi epidemiologici indicano che uomini con DM2 trattati con farmaci insulino-sensibilizzanti, come la Metformina e i Tiazolidinedioni, perdono significativamente meno Massa Muscolare Scheletrica (SMM) (-1.1 vs -2.9%) e Massa Muscolare Appendicolare (ASM) (-1.8 vs 4.4%) rispetto a soggetti non trattati con questa tipologia di farmaci [89]. Allo stesso modo, in una coorte di 2864 donne con diabete di tipo 2, i pazienti che assumevano farmaci insulino-sensibilizzanti hanno avuto un calo minore nella velocità di marcia rispetto a coloro che non li assumevano (-1,07 vs. -0,10 m/s), senza differenze significative nella forza di presa [90]. Inoltre, in diversi studi si è

confermata l'osservazione che i pazienti con diabete di tipo 2 e sarcopenia avevano significativamente meno probabilità di essere trattati con biguanidi [65,57,72,82].

Sebbene le prove provenienti da studi epidemiologici mostrino che la metformina potrebbe avere effetti benefici sui parametri della sarcopenia, i dati degli studi clinici sono meno consistenti. Aghili et al. hanno riportato che nei pazienti con nuova diagnosi di diabete di tipo 2 trattati con metformina (1000 mg/due volte al giorno) per 24 settimane, gli uomini hanno mostrato un aumento significativamente maggiore di SMI (ASM/h²) (+2,6%) rispetto alle donne; è interessante notare che nelle donne è stata invece osservata una riduzione dell'ASM (-4%) [64] (**Appendice: Tabella 4**). In uno studio osservazionale prospettico, pazienti in sovrappeso con diabete di tipo 2 e broncopneumopatia cronica ostruttiva, trattati con metformina (850 mg/due volte al giorno) per 24 settimane, hanno mostrato una significativa riduzione della forza di presa (-3,2%) [91].

Al contrario, nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con DPP-4i (Sitagliptin) randomizzati a ricevere in aggiunta o SGLT2i (Ipragliflozin 50 mg/giorno) o metformina (1000 mg/due volte al giorno) per 24 settimane, non ci sono state differenze significative tra i gruppi (Ipragliflozin e metformina) riguardanti i cambiamenti nell'area dei muscoli addominali (-2,9% vs. -1,9%, rispettivamente) e la forza di presa. Tuttavia, l'analisi eseguita nella popolazione anziana ha rivelato che la forza di presa era significativamente superiore a quella nei non anziani dopo il trattamento con metformina (+8,8% vs. +0,3%, rispettivamente) [92].

A sostegno di una possibile influenza benefica della metformina sulla sarcopenia, ci sono anche i dati di uno studio clinico condotto su soggetti anziani senza diabete di tipo 2 che hanno sperimentato un miglioramento significativo del tempo medio di cammino (di 0,39 s) con questo farmaco; questo valore corrisponde ad un miglioramento della velocità media del passo di 0,13 m/s [93]. È importante sottolineare che va considerato che tutti i trial riportati soffrono di importanti limitazioni come: una piccola dimensione del campione ed una durata del trattamento relativamente breve.

Tiazolidinedioni (TZD)

Come riportato precedentemente, studi epidemiologici mostrano che i TZD in pazienti con DMT2 risultano associati ad una riduzione significativamente inferiore della massa muscolare e della velocità del cammino [89,90]. Al contrario, i dati degli studi clinici sono scarsi e contrastanti. Per di più, i pochi studi disponibili sono stati eseguiti in individui senza diabete di tipo 2.

Yokota et al. hanno studiato gli effetti dei TZD (Pioglitazone 15 mg/giorno) in soggetti a rischio di diabete di tipo 2, dopo 16 settimane di trattamento non si sono verificati cambiamenti significativi nell'area della sezione trasversale del muscolo del polpaccio (57,9 contro 58,2 cm²). In particolare, il pioglitazone ha ridotto il contenuto lipidico intramiocellulare, migliorato il metabolismo degli acidi grassi del muscolo scheletrico e diminuito la perdita di fosfocreatina muscolare durante l'esercizio, indicando un miglioramento del metabolismo del muscolo scheletrico [94]. Bastien et al. hanno valutato l'effetto del rosiglitazone vs placebo sulla capacità di esercizio aerobico e sulla composizione corporea negli uomini con diabete di tipo 2 e malattia coronarica stabile. Dopo un anno, i pazienti che erano stati randomizzati a rosiglitazone non hanno mostrato cambiamenti significativi nella massa magra e nella sezione muscolare a metà coscia (-1 vs -5 cm²) [95]. Al contrario, uno studio condotto su individui senza diabete di tipo 2 ha mostrato che gli uomini a cui è stato somministrato Pioglitazone hanno perso più volume muscolare della coscia, rispetto agli uomini che non lo avevano assunto [96]. Inoltre, il Pioglitazone è stato in grado di potenziare l'effetto della resistenza all'allenamento sulla forza muscolare nelle donne ma non negli uomini [97]. Sono necessari ulteriori studi ben progettati per chiarire gli effetti dei TZD sulla sarcopenia nei pazienti con diabete di tipo 2.

Sulfaniluree

Dati dal sistema di segnalazione degli effetti avversi della Food and Drug Administration mostrano che durante un periodo di osservazione di 8 mesi, è stata trovata atrofia muscolare nello 0,27% dei casi di glibenclamide/gliburide nell'uomo e nello 0,02% degli altri farmaci non appartenenti alla classe farmacologica delle sulfaniluree [98].

In uno studio trasversale, Rizzo et al. hanno osservato che i parametri sarcopenici (SMM, SMI, forza muscolare e velocità dell'andatura) erano significativamente peggiori nei pazienti con T2MD che assumevano sulfaniluree rispetto a DPP-4i [99], mentre in uno studio clinico non si sono evidenziati cambiamenti nella massa muscolare scheletrica nel gruppo di pazienti con diabete di tipo 2 assegnati a sulfaniluree [100].

Inibitori della Dipeptidil Peptidasi-4 (DPP-4i)

L'evidenza epidemiologica mostra che i pazienti diabetici anziani trattati con DPP-4i hanno parametri di sarcopenia migliori rispetto a quelli trattati con altri farmaci

ipoglicemizzanti [94]. Ishii et al. hanno mostrato che la Massa Muscolare Scheletrica è aumentata significativamente in pazienti sovrappeso/obesi con diabete di tipo 2 assegnati al sitagliptin (+2,6%) rispetto a soggetti trattati con sulfonilurea (-0,7%) dopo 24 settimane di trattamento [92]. In uno studio randomizzato, multicentrico e controllato, i pazienti con diabete di tipo 2 sono stati assegnati a ricevere sitagliptin (50 mg/die) o Ipragliflozin. Dopo 12 settimane, una diminuzione significativa dell'SMI (-0,10 kg/m²) era osservata solo nel gruppo trattato con Ipragliflozin, mentre non sono stati osservati cambiamenti nel gruppo con sitagliptin [120]. Allo stesso modo, nei pazienti in sovrappeso/obesi con diabete di tipo 2, nessun cambiamento in SMM e SMI è stato riportato dopo 24 settimane di confronto con DPP-4i (Teneligliptin 20 mg/giorno) o con GLP-1 RA (Dulaglutide). Durante il trattamento con quest'ultimo farmaco, è stata osservata una riduzione di entrambi i markers di sarcopenia valutati [68] (**Appendice: Tabella 4**). Sebbene scarsi, questi pochi dati suggeriscono che DPP-4i, al di là della loro comprovata efficacia e sicurezza in termini di controllo glicemico negli anziani con diabete di tipo 2 [85-88], potrebbero rappresentare una buona scelta rispetto al rischio di sarcopenia a causa del loro impatto neutrale.

Analoghi del GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1)

Sei mesi di trattamento con GLP-1 RAs (Dulaglutide 0,75 mg/settimana) a confronto con il DPP-4i (teneligliptin 20 mg/giorno) ha ridotto significativamente lo SMI (-1,2%) nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina e in emodialisi. Inoltre, nel gruppo con dulaglutide il SMM è risultato significativamente diminuito (-3,8%) [102]. Comunque, è importante sottolineare che in questo studio i partecipanti avevano maggiori probabilità di sviluppare sarcopenia, considerando l'età—più alta che in altri studi—e la presenza di complicanze correlata all'insufficienza renale avanzata in tutti i pazienti [102]. Al contrario, Perna et al. ha valutato l'effetto del GLP-1 RAs (Liraglutide 3 mg/giorno) sui cambiamenti del SMM in pazienti anziani in sovrappeso e obesi con diabete di tipo 2. Dopo 24 settimane, in nessun paziente in trattamento si è osservato un peggioramento dei parametri di sarcopenia valutati; cosa importante, cinque pazienti hanno persino mostrato un miglioramento dell'SMI [103]. Un altro studio mostra che la liraglutide in 24 settimane ha indotto una riduzione non significativa di SMM (-0,6%) [104]. Allo stesso modo, Hong et al. non hanno riportato variazioni significative in SMM (+4,3%) dopo 12 settimane di trattamento con exenatide di GLP-1 RA (20 µg/due volte al giorno) [105] (**Appendice: Tabella 4**).

Inibitori di SGLT2 (Sodium-GLucose Transport protein 2)

Negli ultimi anni sono stati realizzati diversi studi incentrati sugli effetti di SGLT2i sui parametri clinici utili alla diagnosi di sarcopenia. Uno studio condotto su pazienti giapponesi con diabete di tipo 2 ha mostrato che il trattamento con SGLT2i (Ipragliflozin 50 mg, Luseogliflozin 2,5 mg o dapagliflozin 5/10 mg al giorno) dopo 10 settimane ha aumentato la forza di presa [106]. Nei pazienti con T2DM e steatosi epatica non alcolica (NAFLD), Dapagliflozin (5 mg/giorno) ha ridotto significativamente l'SMM (-2,1%) rispetto al trattamento standard dopo 24 settimane [107].

Al contrario, Sugiyama et al. hanno mostrato che lo SMI non è diminuito significativamente in pazienti in sovrappeso con diabete di tipo 2 dopo trattamento con dapagliflozin (5 mg/die) rispetto a pazienti non SGLT2i; inoltre, entrambi i trattamenti hanno prodotto una riduzione non significativa della SMM (-0,7%) [108]. Allo stesso modo, Yamakage et al. non ha mostrato differenze in SMM nei pazienti obesi con diabete di tipo 2 dopo trattamento con dapagliflozin (5 mg/die) rispetto al gruppo che non assumeva SGLT2i (+0,4 vs -0,7%) [109]. D'altra parte, nei pazienti con diabete di tipo 2 e steatoepatite non alcolica, dapagliflozin (5 mg/die) ha promosso un aumento significativo della ASM (+2,2%), senza variazioni di SMM (+0,4%) e SMI (+1,2%) dopo 24 settimane [110].

Luseogliflozin (5 mg/die) ha indotto una significativa riduzione dell'SMI, dopo 36 settimane (-1,9%) nei pazienti obesi con diabete di tipo 2 [111]. Allo stesso modo, i pazienti in sovrappeso con diabete di tipo 2 trattati con luseogliflozin (5 mg/die) hanno mostrato una significativa riduzione di SMM (-2,2%) e SMI (-2,9%) dopo 12 settimane [112].

In uno studio prospettico a braccio singolo, sono stati trattati pazienti con diabete di tipo 2 e NAFLD con Canagliflozin (100 mg/die). Dopo 56 settimane, è stata osservata una leggera diminuzione non significativa di SMM (-0,4%) [113].

I pazienti in sovrappeso con diabete di tipo 2 sottoposti a trattamento insulinico sono stati assegnati in modo casuale all'aggiunta di Ipragliflozin (50 g/die) o a nessun trattamento aggiuntivo. Dopo 24 settimane, il cambiamento in SMM era leggermente maggiore in Ipragliflozin rispetto al gruppo di controllo, ma la differenza non era significativa (+0,1 vs -1,2%) [114]. Al contrario, un altro studio con Ipragliflozin (50 mg/una volta al giorno) ha riportato una significativa riduzione dell'SMI (-2,7%) dall'ottava settimana e questa riduzione è rimasta costante fino al termine dello studio [115].

In uno studio prospettico multicentrico giapponese, i pazienti hanno ricevuto Ipragliflozin (50 mg/die) come monoterapia o in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti per un massimo di 104 settimane ed hanno mostrato una significativa riduzione di SMM (-0,9 kg) [116]. Allo stesso modo, una riduzione significativa della SMM (-0,6 kg) dopo il trattamento con Ipragliflozin (50 mg/giorno) per 12 settimane è stata osservata in un piccolo studio [117]. Al contrario, Miyake et al. hanno evidenziato una riduzione non significativa dell'SMM (-2,2%) dopo 24 settimane di trattamento con Ipragliflozin (50 mg/giorno) in pazienti con diabete di tipo 2 e NAFLD [118].

Matsuba et al. hanno studiato l'impatto di tofogliflozin (20 mg/die) in pazienti con T2DM che mostra una significativa diminuzione della SMM (-1,4 kg) dopo 12 settimane di trattamento [119].

Riassumendo, gli studi clinici mostrano costantemente che la riduzione di SMI e SMM possono verificarsi durante il trattamento con SGLT2i [120,107,111,112,114-117,119] e la perdita di massa muscolare può rappresentare una delle principali preoccupazioni con l'uso di SGLT2i, specialmente nei pazienti anziani e magri. Tuttavia, in uno studio un miglioramento della forza di presa [106] e dell'ASM [110] è stato riportato. Infine, in sei studi non sono stati riportati cambiamenti significativi su SMI e SMM [108-110,113,114,118]. Ulteriori studi che valutino gli effetti di SGLT2i sui parametri sarcopenici dovrebbero essere considerati, in particolare nei pazienti anziani normopeso, in buon controllo metabolico, anche considerando un campione più ampio e diverse origini etniche.

Insulina

L'evidenza epidemiologica suggerisce che i pazienti con diabete di tipo 2 e sarcopenia sono più frequentemente trattati con insulina [62]. Uno studio osservazionale retrospettivo ha riportato che il trattamento insulinico ha ritardato il declino dell'SMI negli arti inferiori [121]. In 118 soggetti con diabete di tipo 2, inclusi nella popolazione dello studio KORAAge, durante un follow-up di tre anni, il calo dello SMI è stato significativamente più marcato nei pazienti trattati con farmaci ipoglicemizzanti orali rispetto al gruppo trattato con terapia insulinica, suggerendo un effetto positivo del trattamento insulinico sulla massa muscolare. In particolare, le donne in terapia insulinica hanno mostrato un miglioramento significativo nel tempo necessario per completare il TUG (Time Up and Go test) rispetto alle donne trattate con farmaci ipoglicemizzanti orali (2,6 vs 0,7 s, rispettivamente). Negli uomini, il cambiamento di SMI differiva significativamente tra i

partecipanti trattati con insulina rispetto a quelli trattati con farmaci ipoglicemizzanti orali (+0,2 vs. -0,3 kg/m², rispettivamente), mentre i cambiamenti in TUG non differivano negli uomini con o senza terapia insulinica. I cambiamenti nella velocità dell'andatura non differivano significativamente nelle donne o negli uomini trattati con o senza terapia insulinica [122] (**Appendice:Tabella 4**).

Farmaci ipoglicemizzanti e meccanismi del loro potenziale impatto sulla sarcopenia

Negli ultimi anni sono diventati disponibili diversi farmaci ipoglicemizzanti per il trattamento del diabete di tipo 2. Tutti i farmaci ipoglicemizzanti per il diabete di tipo 2 possono avere un effetto benefico su alcuni dei meccanismi eventualmente coinvolti nella sarcopenia; infatti, migliorano il controllo della glicemia e la sensibilità all'insulina, inibiscono la formazione di AGE e migliorano l'infiammazione e lo stress ossidativo. Inoltre, è stato dimostrato che farmaci ipoglicemizzanti come TZD, GLP-1 RA e SGLT2i riducono l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari e macrovascolari [85-88]. D'altra parte, alcuni di essi - metformina, GLP-1 RA e SGLT2i - hanno un potenziale effetto dannoso sul rischio di sarcopenia poiché aiutano a diminuire il peso corporeo riducendo l'apporto energetico o aumentando l'escrezione di glucosio (glicosuria), impattando negativamente sulla massa muscolare. Per ragioni contrastanti, le sulfoniluree e l'insulina, che favoriscono l'aumento di peso, possono anche aumentare il rischio di sarcopenia, poiché ciò può aggravare la resistenza all'insulina e i relativi meccanismi coinvolti nella patogenesi della sarcopenia. Inoltre, al di là dei loro effetti ipoglicemizzanti, tali farmaci possono influenzare di per sé l'equilibrio tra anabolismo proteico e catabolismo attraverso diversi meccanismi coinvolti nella fisiologia del muscolo scheletrico, contribuendo così allo sviluppo della sarcopenia (**Figura 5**); tuttavia, i dati su questo aspetto sono poco chiari o controversi e nella maggior parte dei casi mancano studi sull'uomo.

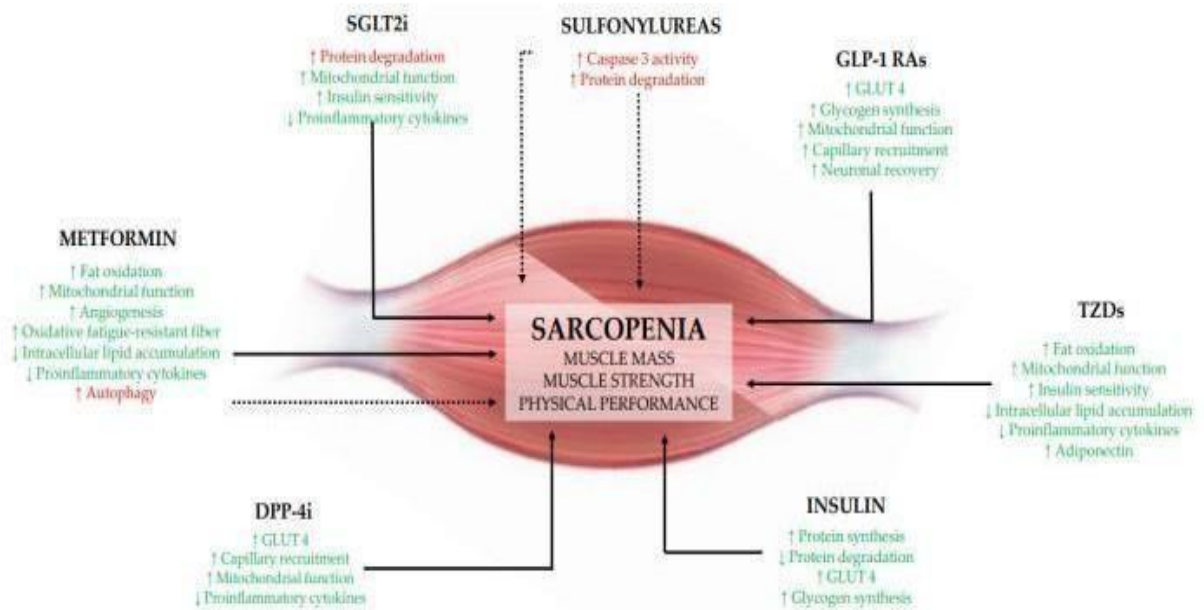


Figura 5. Possibili meccanismi attraverso i quali i farmaci ipoglicemizzanti possono avere un impatto sui parametri della sarcopenia. DPP4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; GLP-1 Ras, glucagon-like peptide- 1 receptor agonists; GLUT4, glucose transporter type 4; SGLT2i, sodium-glucose transport protein 2 inhibitors; TZDs, thiazolidinediones. ↑, aumenta; ↓, riduce. Il colore verde e la linea continua indicano effetti benefici sulla sarcopenia ; colore rosso con linea tratteggiata indicano un effetto dannoso sulla sarcopenia

CONCLUSIONI

La prevenzione della perdita di quantità/qualità muscolare dovrebbe rappresentare un obiettivo importante per i pazienti anziani con diabete di tipo 2, sia in relazione alla frequenza relativamente alta di sarcopenia, sia in considerazione dell'impatto di questa condizione sulla qualità della vita. La prevenzione della sarcopenia è una delle principali aree di attività di ricerca, e studi epidemiologici osservazionali hanno identificato importanti fattori di rischio come età avanzata, fattori genetici, sesso, origine etnica, basso stato socioeconomico, bassa attività fisica, cattiva alimentazione [123-124-83], disturbo del sonno [125,126], comorbilità e intervento farmacologico [124,116]. Al di là dei cambiamenti dello stile di vita, negli ultimi anni l'interesse di medici, nutrizionisti e scienziati si è concentrato sul ruolo svolto dai farmaci ipoglicemizzanti nella modulazione della sarcopenia nelle persone con diabete. Le prove presentate in questa revisione mostrano che i farmaci ipoglicemizzanti potrebbero svolgere un ruolo nello sviluppo della sarcopenia nei pazienti con diabete di tipo 2 con alcune differenze tra loro in relazione ai loro meccanismi d'azione. Considerando tutti i limiti degli studi analizzati legati all'identificazione di parametri affidabili per la diagnosi di sarcopenia e le imprecisioni nella progettazione degli studi disponibili, ci sono solo poche conclusioni abbastanza

affidabili da supportare raccomandazioni. In particolare, sembra assodato che l'insulina sia in grado di ridurre il rischio di sarcopenia, mentre il DPP-4i potrebbe avere un impatto neutro su di esso. I dati su altri farmaci ipoglicemizzanti sono controversi e inconcludenti. Tuttavia, nuovi dati emergenti indicano che il trattamento con SGLT2i può contribuire a una riduzione di SMI e SMM. Questi effetti negativi di SGLT2i a livello muscolare contrastano con i molteplici effetti benefici di questo farmaco su altre complicanze del diabete rilevanti e frequenti a livello del rene e del cuore [85-88]. Tuttavia, sulla base delle evidenze riviste in questo lavoro, sembra opportuno considerare di limitare l'uso di SGLT2i nei pazienti anziani con sarcopenia o ad alto rischio per questa condizione, a meno che altre condizioni cliniche giustifichino la necessità di utilizzarli. Un ulteriore aspetto interessante da esplorare dovrebbe essere l'impatto di un intervento multifattoriale che combini l'attività fisica e scelte dietetiche appropriate con i più idonei farmaci ipoglicemizzanti sulla massa e la funzione muscolare nei pazienti anziani.

6.PROTOCOLLI SPERIMENTALI

6.1 Valutazione del rischio di sarcopenia e malnutrizione negli anziani con diabete mellito di tipo 2: uno studio trasversale durante la pandemia di COVID-19.

Introduzione

Un ulteriore step del mio lavoro di tesi è stato valutare il rischio sarcopenia e malnutrizione in una piccola popolazione di anziani con diabete mellito di tipo 2 in un periodo storico caratterizzato dalla presenza di una pandemia.

La pandemia di coronavirus del 2019 (COVID-19) è diventata rapidamente la priorità principale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità provocando una vasta gamma di problematiche di sanità pubblica [127]. In tutto il mondo, i governi hanno dovuto promulgare divieti di viaggio, periodi di quarantena, isolamento e distanziamento sociale per contrastare la pandemia. [128]. Queste necessarie restrizioni hanno però avuto un impatto negativo sullo stile di vita influenzando le abitudini alimentari e l'attività fisica, in particolare nelle popolazioni più anziane, che rappresentavano poi anche la parte di popolazione con il maggiore rischio di morbilità e mortalità da infezione Covid-19 [129]. In particolare, il cambiamento delle normali abitudini alimentari, la riduzione dell'attività fisica, nonché l'aumento dello stress psicologico, hanno esposto gli anziani ad un maggior rischio di sarcopenia [130] e malnutrizione [131,132].

Durante la pandemia anche le risorse mediche e la possibilità di usufruire di visite in presenza sono state ridotte, pertanto l'uso del questionario SARC-F potrebbe rappresentare un'utile risorsa per rilevare le persone a rischio di sarcopenia e consentire una sorveglianza dinamica. Il SARC-F è uno strumento di screening validato nell'assistenza sanitaria di comunità ed in altri contesti clinici [133], nonché per la consultazione a distanza [134], raccomandato da EWGSOP2 per individuare soggetti a rischio di sarcopenia (figura 1) [20].

Prove crescenti mostrano una stretta associazione tra rischio di sarcopenia e rischio di malnutrizione soprattutto nelle persone anziane [135,136]. Per quanto riguarda la valutazione del rischio di malnutrizione, il Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA®-SF) è uno strumento di screening nutrizionale breve e ampiamente validato, sviluppato specificamente per identificare il rischio di malnutrizione [137,138].

La possibilità di individuare soggetti anziani con diabete di tipo 2 vulnerabili a rischio di sarcopenia e malnutrizione potrebbe essere di grande aiuto per il personale sanitario, suggerendo la necessità, per questi pazienti, di approfondimenti clinici e della necessità

di approcci terapeutici individuali in grado di prevenire un ulteriore aggravamento di tali condizioni di fragilità.

Attualmente, ci sono poche prove dell'interrelazione tra diabete di tipo 2 e rischio di sarcopenia e malnutrizione nei soggetti anziani, e finora non sono disponibili dati relativi a soggetti italiani.

SCOPO DELLO STUDIO

In questo contesto, lo scopo del nostro studio trasversale è stato quello di valutare il rischio di sarcopenia e malnutrizione in una popolazione italiana di soggetti anziani con diabete di tipo 2, e discutere i possibili fattori associati a queste condizioni, al fine di fornire idee per strategie di prevenzione e/o approcci terapeutici.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio e partecipanti

Abbiamo condotto uno studio trasversale su pazienti con DMT2 di età superiore ai 65 anni che avevano effettuato la visita annuale di valutazione delle complicanze presso l'Unità Diabetologica dell'Università Federico II di Napoli da giugno 2020 a Settembre 2020. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: pazienti con DMT2, 65 anni e oltre, in grado di fornire un consenso informato scritto ed in grado di rispondere ai questionari dello studio durante le interviste telefoniche. I criteri di esclusione erano i seguenti: disturbo alimentare, storia di alcolismo e abuso di sostanze, uso di farmaci antipsicotici, neuropatia periferica grave, disturbi cognitivi gravi, pazienti con malattia renale cronica di stadio da IV a V, insufficienza cardiaca, malattia polmonare ostruttiva cronica grave e qualsiasi altra malattia acuta/cronica in grado di compromettere gravemente lo stato di salute. Tra aprile 2021 e luglio 2021, i pazienti idonei sono stati sottoposti ad interviste telefoniche strutturate sulla base di questionari per la valutazione del rischio di sarcopenia e malnutrizione nonché per valutare l'aderenza alla dieta mediterranea ed il livello di attività fisica. La valutazione delle abitudini alimentari è stata effettuata tramite la somministrazione di tre 24-h Recall.

Il protocollo di studio —eseguito secondo la Dichiarazione di Helsinki— è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università Federico II e tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto all'utilizzo dei propri dati clinici e di laboratorio e all'inclusione nello studio.

Valutazione dei parametri clinici e biochimici

Durante la visita annuale di valutazione delle complicanze i partecipanti sono stati sottoposti a prelievo ematico, al mattino dopo 12 ore di digiuno notturno, e valutazione clinica. I valori di glucosio plasmatico, colesterolo totale e trigliceridi sono stati analizzati con metodo colorimetrico. Il colesterolo HDL è stato analizzato con il metodo delle precipitazioni; il colesterolo LDL è stato calcolato con la formula di Friedewald (escludendo i soggetti con valori di trigliceridi maggiori di 400 mg/dl). L'emoglobina glicata è stata misurata con il metodo HPLC. Tutte le analisi biochimiche sono state eseguite in un laboratorio centrale. Il peso corporeo è stato misurato mediante bilancia meccanica (Seca 709), altezza con altimetro a barre e circonferenza vita, a livello dell'ombelico, mediante metro anelastico. Tutte le misurazioni sono state prese con una precisione dell'approssimazione di 0,1 kg e 0,1 cm e con il paziente in abiti leggeri e senza scarpe. L'indice di massa corporea è stato calcolato come peso corporeo in chilogrammi diviso per il quadrato dell'altezza espressa in metri. Lo stato di fumatore è stato definito come il fumo di una o più sigarette al giorno. Il consumo di alcol è stato definito come una variabile dicotomica.

Valutazione del rischio di sarcopenia

La valutazione del rischio di sarcopenia è stata effettuata attraverso l'utilizzo del SARC-F (Figura. 6), un questionario di screening self-report di 5 domande (riportato in figura 6) [133]. Gli items includono valutazione della forza muscolare, capacità di deambulazione, difficoltà nell'alzarsi da una sedia, difficoltà nel salire le scale e numero di cadute nell'ultimo anno. In dettaglio, la forza viene misurata chiedendo ai partecipanti quanta difficoltà hanno nel sollevare e trasportare 4,5 Kg; l'assistenza nella deambulazione viene valutata chiedendo ai partecipanti quanta difficoltà hanno a camminare attraverso una stanza; la capacità di alzarsi da una sedia viene valutata chiedendo ai partecipanti quanta difficoltà hanno nel trasferirsi da una sedia o dal letto. La difficoltà nel salire le scale viene stimata chiedendo ai partecipanti quanta difficoltà hanno nel salire 10 gradini senza riposare. Per ogni item, le risposte sono state selezionate tra tre possibili alternative: per nulla problematica, alquanto problematica ed estremamente problematica o incapacità ad eseguire quella determinata azione. A queste risposte sono stati assegnati rispettivamente 0, 1 e 2 punti. Per quanto riguarda il numero di cadute, si determina chiedendo ai

partecipanti quante volte sono caduti nell'ultimo anno; 0 cadute vengono valutate 0, 1-3 cadute vengono valutate 1 e 4 o più cadute 2. Il punteggio totale del questionario SARC-F si ottiene dalla somma delle risposte ottenute e sarà compreso tra i valori 0 e 10. Un punteggio ≥ 4 indica rischio di sarcopenia [113].

Figura 6. Screening SARC-F

Component	Question	Scoring
Strength	How much difficulty do you have in lifting and carrying 10 pounds ($\approx 4,5$ Kg, ndr)?	None = 0 Some = 1 A lot or unable = 2
Assistance in walking	How much difficulty do you have walking across a room?	None = 0 Some = 1 A lot, use aids, or unable = 2
Rise from a chair	How much difficulty do you have transferring from a chair or bed?	None = 0 Some = 1 A lot or unable without help = 2
Climb stairs	How much difficulty do you have climbing a flight of 10 stairs?	None = 0 Some = 1 A lot or unable = 2
Falls	How many times have you fallen in the past year?	None = 0 1 - 3 falls = 1 4 or more falls = 2

Valutazione del rischio di malnutrizione

La valutazione del rischio di malnutrizione è stata valutata attraverso l'utilizzo del questionario MNA®-SF (Figura. 7) composto da semplici misurazioni antropometriche (IMC) e sei domande inerenti: capacità di mobilità, alterazioni recenti nell'assunzione di cibo e valutazione di eventuali problemi neuropsicologici e/o malattie acute intercorrenti. Per ogni domanda è previsto un punteggio che va da 0 a 3. Un punteggio totale ≥ 12 , tra 11-8 e ≤ 7 identifica rispettivamente assenza di malnutrizione, rischio di malnutrizione e malnutrizione [137,138].

assegnato un valore 2 alla categoria di consumo più alta, 1 alla categoria media e 0 alla categoria più bassa. Al contrario, per i gruppi di alimenti non tipici della dieta mediterranea (carni e prodotti a base di carne e alimenti ricchi di grassi animali), è stato assegnato un valore di 2 per la categoria più bassa, 1 per la categoria media e 0 per la categoria di consumo più alta. Per gli alcolici sono stati attribuiti due punti alla categoria media (1-2 bicchieri di vino/giorno), 1 punto a un consumo minore e maggiore (4 bicchieri di vino/giorno) e a chi non ha bevuto alcolici. Infine, sono stati assegnati due punti per l'uso regolare dell'olio d'oliva (tutti i giorni), 1 punto per uso frequente (4-6 volte a settimana) e 0 punto per uso occasionale (<4 volte a settimana). Ogni domanda prevede 3 risposte (a, b c) e 3 punteggi (1, 0,5, 0): la risposta a corrisponde al punteggio 1, la risposta b corrisponde a 0,5 e la risposta c corrisponde a 0.

Il punteggio totale del MEDI-quest varia da 0 (adesione minima) a 9 (adesione massima). Un punteggio da 4 a 5 indica un'aderenza moderata.

Valutazione dell'attività fisica

L'attività fisica dei pazienti è stata valutata attraverso l'utilizzo del questionario International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF) (**Appendice Figura 9**). L'IPAQ-SF risulta composto da 7 domande sull'attività fisica svolta negli ultimi 7 giorni in base a quattro livelli di intensità: 1) attività di intensità vigorosa come l'aerobica, 2) attività di intensità moderata, 3) camminata e 4) tempo che si è trascorso stando seduti [140]. Da questi valori, sono stati calcolati il livello di attività fisica leggera, moderata ed intensa espresso in ore e convertito poi in termini di MET (attività metaboliche equivalenti)

I risultati sono classificati in tre categorie: inattivi (<700 MET/settimana), moderatamente attivi (700–2500 MET/settimana) e attivi (>2500 MET/settimana), secondo il sistema di punteggio fornito da IPAQ [93].

Calcolo del campione

L'obiettivo primario era determinare il rischio di sarcopenia in una popolazione italiana di individui anziani con diabete di tipo 2. Poiché in Italia non esiste uno studio sul rischio di sarcopenia nei pazienti anziani con diabete di tipo 2, abbiamo utilizzato la stima della prevalenza (7,5%) per la sarcopenia tra gli individui anziani senza diabete di tipo 2, e con

caratteristiche simili alla nostra popolazione [141]. La dimensione del campione è stata calcolata come 107, con una precisione del 5% ed un livello di confidenza del 95%.

Analisi statistica

I dati sono presentati come media \pm deviazione standard per variabili continue o frequenze e percentuali per variabili categoriche. Le variabili continue sono state confrontate tra i gruppi utilizzando il test t per dati non appaiati, mentre le variabili binarie sono state confrontate tra i gruppi utilizzando il test χ^2 . A causa delle differenze di base nella distribuzione di genere tra i gruppi, le caratteristiche dei partecipanti non a rischio e a rischio di sarcopenia sono state confrontate utilizzando l'analisi della varianza unidirezionale ed il genere è stato aggiunto al modello come covariata. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SPSS 26.0 (SPSS/PC; IBM, Armonk, NY, USA).

RISULTATI

Caratteristiche dei partecipanti e rischio di sarcopenia

Dei 154 pazienti che soddisfacevano i criteri di ammissibilità, 16 sono stati esclusi in quanto avevano dati mancanti. Nello studio sono stati inclusi un totale di 138 pazienti anziani (34% donne) con diabete di tipo 2. Le loro caratteristiche cliniche e antropometriche sono riportate nella tabella 5, come popolazione totale e suddivise per genere. Le donne avevano un IMC significativamente più alto ($p < 0,001$), tendevano a consumare meno alcol ($p = 0,042$) e ad avere livelli più elevati di colesterolo HDL ($p = 0,004$).

Il punteggio medio del SARC-F nella nostra popolazione era $1,3 \pm 1,7$ ed era significativamente più alto nelle donne rispetto agli uomini (rispettivamente $2,1 \pm 1,8$ vs $0,9 \pm 1,4$; $p < 0,001$) (**Tabella 5**).

Dodici pazienti (8,7%) hanno un punteggio SARC-F ≥ 4 e sono stati definiti a rischio di sarcopenia. Si è riscontrata una maggiore prevalenza di rischio di sarcopenia nelle donne (75% nei pazienti a rischio erano donne vs 25% nei pazienti non a rischio; $p = 0,003$). Secondo i punteggi MNA®-SF uno stato nutrizionale normale è stato osservato nel 82% dei pazienti, mentre il 18% era a rischio di malnutrizione e nessuno era malnutrito. Inoltre,

il punteggio medio MNA®-SF nei pazienti a rischio di sarcopenia era significativamente più basso rispetto ai pazienti non a rischio di sarcopenia (12±1,5 vs 13±1,4, rispettivamente; p=0,003) nella **Tabella 6**.

Tabella 5. Principali caratteristiche della popolazione

Variabili	Tutti	Donne	Uomini	p
	(n = 138)	(n = 47)	(n = 91)	
Età (anni)	72±4	72±4	72±4	0.814
IMC (Kg/m ²)	29±5	28±4	28±4	0.001
Circonferenza vita (cm)	102±11	102±13	102±10	0.821
Durata del diabete (years)	18±9	18±11	18±9	0.612
Consumo di alcol (n, %)	85 (62)	23(49)	62 (67)	0.042
Fumatori (n, %)	33(24)	10 (21)	23(25)	0.678
HbA1c (%)	7.1±1.0	7.2±1.0	7.1±1.0	0.703
HbA1c (mmol/mol)	54±10	55±10	54±10	0.703
HDL-Colesterolo (mg/dL)	49±12	54±11	47±12	0.004
LDL-Colesterolo (mg/dL)	89±29	92±29	88±28	0.493
Trigliceridi (mg/dL)	125±59	132±62	121±58	0.293
Farmaci ipoglicemizzanti (n, %)	127 (93)	43 (91)	84 (92)	1.000
Rapid-acting Insulin (n, %)	35 (26)	13 (28)	22(24)	0.682
Long-acting Insulin (n, %)	54 (40)	18 (38)	36(40)	1.000
Farmaci antipertensivi (n, %)	114(86)	37 (79)	77(87)	0.599
Farmaci ipolipidemizzanti (n, %)	111 (84)	38 (81)	73(80)	0.801
SARC-F score (punteggio)	1.3±1.7	2.1±1.8	0.9±1.4	0.001
MNA®-SF score (punteggio)	13±1.0	13±1.6	13±1.2	0.029

I dati sono espressi come media ± deviazione standard (DS), numero o %. IMC: indice di massa corporea; HbA1c: emoglobina glicata; HDL: lipoproteine ad alta densità; LDL: lipoproteine a bassa densità; MNA®-SF: Mini Nutritional Assessment Short Form

Tabella 6. Parametri antropometrici, e metabolici, e caratteristiche cliniche della popolazione oggetto di studio in base al rischio di sarcopenia

Variabili	Non a rischio Sarcopenia (n = 126)	A rischio Sarcopenia (n = 12)	p†
Età (anni)	72±5	72±4	0.996
IMC (Kg/m ²)	29±5	29±5	0.362
Circobferenza vita (cm)	102±11	100±12	0.533
Durata di diabete (years)	18±9	21±10	0.168
Consumo di alcool (n, %)	80 (63)	5 (47)	0.213
Fumatori (n, %)	29(23)	4 (33)	0.484
HbA1c (%)	7.1±1.0	7.0±0.7	0.496
HbA1c (mmol/mol)	54±10	53±8	0.496
HDL-Colesterolo (mg/dL)	49±12	56±10	0.152
LDL-Colesterolo (mg/dL)	89±29	90±26	0.905
Trigliceridi (mg/dL)	124±59	134±56	0.772
Farmaci ipoglicemizzanti (n, %)	115 (91)	12 (100)	1.000
Rapid-acting Insulin (n, %)	30(29)	5 (47)	0.297
Long-acting Insulin (n, %)	50 (40)	4 (33)	0.762
Farmaci antipertensivi (n, %)	104 (83)	10 (83)	0.668
Farmaci ipolipidemizzanti (n, %)	101 (80)	10 (83)	1.000
MNA®-SF score (points)	13±1.4	12±1.5	0.003

I dati sono espressi come media ± deviazione standard (DS), numero o %. †Corretto per genere. IMC: indice di massa corporea; HbA1c: emoglobina glicata; HDL: lipoproteine ad alta densità; LDL: lipoproteine a bassa densità; MNA®-SF: Mini Nutritional Assessment Short Form

Abitudini alimentari, aderenza alla dieta mediterranea e attività fisica in funzione del rischio di sarcopenia.

Dall'analisi delle abitudini alimentari dell'intera popolazione si evidenzia un basso apporto di proteine (0,9±0,2 g/kg di peso corporeo) rispetto alle raccomandazioni per le persone anziane (1,0-1,2 g/kg di peso corporeo/die) [95], (Tabella 7). Inoltre, la maggior parte della nostra popolazione è risultata inattiva (64%) (Tabella 7). Non si sono evidenziate differenze significative nelle abitudini alimentari tra pazienti a rischio e non

a rischio di sarcopenia. Tuttavia, i dati del MEDI-quest mostrano che i pazienti a rischio di sarcopenia rispetto a quelli non a rischio avevano un punteggio medio significativamente più basso ($5,2\pm 1,5$ vs $5,9\pm 1$, rispettivamente; $p=0,031$) e, infine, tra i pazienti a rischio di sarcopenia la percentuale di soggetti inattivi era significativamente maggiore (92% vs 61%, rispettivamente; $p=0,012$), (**Tabella 7**).

Tabella 7 Caratteristiche bromatologiche della dieta, punteggio MEDI-Quest , e International Physical Activity Questionnaire Short Form score della popolazione oggetto di studio in tutti i pazienti e secondo il rischio di sarcopenia.

Variabili	Tutti (n =138)	Non a rischio di Sarcopenia (n = 126)	A rischio di Sarcopenia (n =12)	p†
Energia (Kcal/day)	1414±342	1423±345	1319±295	0.672
Proteine (g/kg PC)	0.9±0.2	0.9±0.2	0.9±0.2	0.493
Proteine (%TEI)	17±3	17±3	17±3	0.664
Lipidi (%TEI)	35±7	35±6	34±8	0.950
Carboidrati (% TEI)	48±7	47±7	48±10	0.778
Zuccheri semplici (%TEI)	16±5	16±6	17±5	0.902
Fibre (g/day)	16±6	16±6	16±7	0.993
MEDI-Quest score	5.8±1	5.9±1	5.2±1.5	0.031
IPAQ-SF score, inactive‡ (n, %)	88(64)	77 (61)	11 (92)	0.012

I dati sono espressi come media ± deviazione standard (DS), numero o %. †Corretto per genere. PC: peso corporeo; TEI: apporto energetico totale; IPAQ-SF: forma breve di attività fisica internazionale. Inattivo: < 700 MET/settimana

DISCUSSIONE

Nel presente studio trasversale sono stati valutati il rischio di sarcopenia e malnutrizione in una popolazione italiana di soggetti anziani con diabete di tipo 2 ed i possibili fattori associati a queste condizioni.

Gli individui con diabete di tipo 2 a rischio di sarcopenia erano ~9%, con una prevalenza molto alta nelle donne (75%). Negli studi epidemiologici la prevalenza della sarcopenia nel diabete di tipo 2 ha un ampio range, che varia dal 7% al 29,3% nelle diverse popolazioni, secondo i diversi criteri di valutazione [15]. Pochi studi hanno valutato il rischio di sarcopenia secondo SARC-F in pazienti con diabete e sono stati principalmente condotti su popolazioni asiatiche mostrando una prevalenza che va dal 19% al 29% [62,61,55]. La maggiore prevalenza osservata negli studi precedenti potrebbe essere correlata all'esclusione nella nostra popolazione di pazienti con malattie croniche che compromettono gravemente lo stato di salute e con difficoltà motorie (cioè gravi disturbi cognitivi e grave neuropatia periferica, pazienti con malattia renale cronica avanzata. È importante sottolineare che il nostro studio è il primo eseguito in Italia per rilevare il rischio di sarcopenia utilizzando il SARC-F in individui con diabete di tipo 2.

Pertanto, non possiamo fare alcun confronto, sebbene i nostri dati sembrano essere in linea con quelli riscontrati negli anziani italiani senza DMT2 che mostrano un rischio di sarcopenia compreso tra il 7,5% e il 9% [34,143].

Secondo l'ultimo algoritmico pubblicato, il SARC-F è raccomandato come primo strumento di screening per identificare gli individui a rischio di sarcopenia [20,134]. È interessante notare che è stato convalidato anche per la consultazione a distanza [134], e questo aspetto è di fondamentale importanza considerando l'attualissima esperienza della pandemia di COVID-19.

Infatti, attraverso l'identificazione dei pazienti a rischio di sarcopenia mediante brevi e strutturate interviste telefoniche, è possibile selezionare i pazienti a rischio in cui effettuare ulteriori accertamenti in presenza. Nel nostro studio, il rischio di sarcopenia era indipendentemente associato ad una minore aderenza alla dieta mediterranea e ad un punteggio MNA®-SF più basso.

I dati sull'aderenza alla dieta mediterranea sono in linea con altri studi. Infatti, Capurso et al. in una recente revisione letteraria, fornisce prove consistenti sull'associazione tra l'aderenza alla dieta mediterranea e la prevenzione della sarcopenia e della fragilità [145], in maniera coerente, un ulteriore studio ha evidenziato un ridotto rischio di fragilità fisica e sintomatologia sarcopenica nei soggetti con una maggiore aderenza alla dieta Mediterranea [146]. Questi dati confermano l'importanza di un modello alimentare in cui i diversi micro e macronutrienti potrebbero avere un impatto sinergico sulla salute degli anziani. Dato il profilo nutrizionale della dieta mediterranea, plausibili meccanismi benefici sul rischio di sarcopenia potrebbero essere dovuti ai numerosi componenti con attività antiossidante ed antinfiammatoria tipici di questo modello alimentare [146].

Nella nostra popolazione, l'altro fattore associato indipendentemente al rischio di sarcopenia è un punteggio MNA®-SF più basso. A questo proposito, è ben noto che sarcopenia e malnutrizione sono fortemente associate, e molti pazienti presentano entrambe le condizioni, configurando la sindrome malnutrizione-sarcopenia, che è la presentazione clinica sia della malnutrizione che della perdita accelerata associata all'età di massa magra, forza e/o funzionalità muscolare [147,148]. Tuttavia, i nostri dati suggeriscono che anche un'anomalia minima, come indicato da una piccola riduzione del punteggio MNA®-SF, può rappresentare un fattore di rischio per la sarcopenia.

Considerando più in dettaglio le abitudini alimentari, l'analisi dei tre 24-h recall non ha rivelato alcuna differenza significativa tra gli individui a rischio di sarcopenia rispetto a quelli non a rischio. A questo proposito è importante sottolineare che il campione a rischio di sarcopenia è piccolo, quindi, è necessario esplorare la possibilità di reali differenze con una dimensione del campione più adeguata.

Tuttavia, l'intera popolazione, indipendentemente dal rischio di sarcopenia, aveva un apporto proteico inadeguato ($0,9 \pm 0,2$ g/kg per peso corporeo/die) rispetto alla quantità raccomandata per soggetti anziani (1,0-1,2 g/kg per peso corporeo/die) e per anziani malnutriti o a rischio di malnutrizione (1,2-1,5 g/kg per peso corporeo/die) [142]. Diversi studi suggeriscono che la sarcopenia è associata ad assunzioni di proteine alimentari inadeguate ed inoltre un basso apporto proteico è correlato ad una massa muscolare inferiore [150]. Un altro risultato interessante del nostro studio riguarda il rischio di malnutrizione che è del 18% nella nostra popolazione. Sebbene non ben consolidati, diversi studi hanno stimato che il rischio di malnutrizione nei pazienti anziani con diabete è del 31-55% [151-153]. Le differenze tra i diversi studi possono essere spiegate da diversi

fattori come l'etnia, le condizioni di vita dei partecipanti –zone urbane o rurali– e condizioni cliniche che potrebbero influenzare lo stato nutrizionale.

È interessante notare che, nonostante un rischio rilevante di malnutrizione, la nostra popolazione era in sovrappeso, evidenziando l'importante preoccupazione che gli individui anziani potessero avere carenze nutrizionali associate per lo più alle loro abitudini alimentari inadeguate [142]. La valutazione del sovrappeso/obesità nell'anziano con diabete di tipo 2 non dovrebbe essere giudicata solo dall'IMC; piuttosto, dovrebbe essere considerata in combinazione con altri indici di adiposità, ad esempio la circonferenza della vita, o la valutazione del contenuto di grasso corporeo.

Questo studio ha alcuni punti di forza, incluso l'uso di metodi standardizzati per valutare il rischio sia di sarcopenia (SARC-F) che di malnutrizione (MNA®-SF), un laboratorio centralizzato per i parametri biochimici, una cartella clinica di ciascun paziente. Tuttavia, vanno segnalate alcune limitazioni: il disegno trasversale non consente l'identificazione di relazioni causa-effetto, il numero di pazienti a rischio di sarcopenia e malnutrizione è ridotto, quindi, i risultati non sono generalizzabili; i dati di un singolo sito di studio non rifletterebero il rischio nazionale di sarcopenia. Inoltre, abbiamo escluso i pazienti con malattie croniche che compromettono gravemente lo stato di salute e con difficoltà motorie, questo, potrebbe aver portato ad una sottovalutazione dei pazienti più fragili.

CONCLUSIONI

In conclusione, in una coorte italiana di pazienti anziani con diabete di tipo 2 circa il 9% è a rischio di sarcopenia e il 18% a rischio di malnutrizione, la prevalenza di una bassa attività fisica è molto alta. Secondo i risultati del nostro studio, dovrebbe essere implementato un test di screening eseguito anche con metodiche a distanza mediante brevi interviste telefoniche strutturate per la valutazione del rischio di sarcopenia e malnutrizione, seguito da una valutazione regolare nella pratica clinica per prevenire o ritardare queste condizioni deleterie. Da un punto di vista clinico, è di fondamentale importanza aumentare la capacità di medici e nutrizionisti di riconoscere il rischio di sarcopenia e malnutrizione negli anziani con diabete di tipo 2; ciò consentirebbe l'attuazione di strategie terapeutiche appropriate mirate in particolare a promuovere l'aderenza alle raccomandazioni dietetiche e l'abitudine ad attività fisica regolare.

6.2. Valutazione delle abitudini alimentari e adesione alle raccomandazioni nutrizionali in una popolazione anziana con diabete: focus sull'assunzione di micronutrienti

INTRODUZIONE

La gestione del diabete nell'anziano richiede un moderno approccio farmacologico e nutrizionale rappresentato dalla capacità di tenere conto delle caratteristiche eterogenee dei singoli pazienti, non solo per gestire correttamente il controllo glicemico e prevenire le note complicanze micro e macrovascolari, ma anche per prevenire fragilità, sarcopenia e demenza.

L'alimentazione riveste un ruolo fondamentale e nell'anziano potendo determinare un ruolo preventivo sull'insorgenza o il decorso di molte patologie. Per le persone anziane con diabete, le raccomandazioni dietetiche (AMD-SID 2018) [154] non si discostano molto dalle raccomandazioni per la popolazione sana (LARN 2014) [155].

Per quanto riguarda i principali macronutrienti, le linee guida AMD-SID 2018 indicano che l'assunzione di carboidrati nell'anziano deve essere compresa tra i 45-60% dell'energia totale mentre i grassi devono essere tra il 20-35% dell'energia totale [154].

Per quanto riguarda il fabbisogno proteico nell'anziano, lo studio PROT-AGE suggerisce un introito proteico minimo di 1,0-1,2 g/Kg/die per il mantenimento della massa muscolare e prevede inoltre che l'assunzione per pasto di proteine/aminoacidi a catena ramificata nella dieta sia più alta negli individui anziani (da 25 a 30 g di proteine per pasto contenenti circa 2,5-2,8 g di Leucina) rispetto ai giovani adulti [156]. La necessità di più proteine nella dieta è in parte dovuta alla diminuzione della risposta anabolica, nonché da condizioni infiammatorie e cataboliche spesso comunemente presenti nell'invecchiamento [156].

Diversi studi mostrano che una maggiore assunzione di proteine nella dieta è utile per sostenere un buono stato di salute e prevenire condizioni di fragilità. Inoltre, sebbene la sintesi proteica e la massa muscolare scheletrica siano regolate da una serie di fattori, il prerequisito fondamentale per la sintesi proteica sono gli amminoacidi essenziali derivanti

dalla dieta [157]. Una delle strategie nutrizionali che si è dimostrata potenzialmente utile per aumentare la sintesi proteica a livello muscolare è l'integrazione con leucina, amminoacido essenziale a catena ramificata che ha importanti azioni regolatorie nei muscoli [158,159].

Oltre all'aspetto quantitativo bisogna tener conto della qualità delle proteine e del loro tempo di assunzione nell'arco della giornata: gli studi in letteratura dimostrano che consumare una quantità moderata di proteine ad alto valore biologico (carne, uova, pesce, latte e derivati) distribuite in maniera equilibrata (20-30g per pasto), stimola la sintesi delle proteine muscolari in misura maggiore rispetto alla diffusa abitudine di mangiare più proteine durante un singolo pasto [157].

Negli anziani con diabete, inoltre, particolare attenzione dovrebbe essere prestata alle eventuali carenze di micronutrienti. L'interesse per l'assunzione di questi ultimi ed il suo impatto sulla salute degli anziani sta aumentando, in particolare, per quanto riguarda le implicazioni fisiologiche nella regolazione del metabolismo del glucosio e nella patogenesi delle complicanze del diabete. I micronutrienti sono necessari per il corretto funzionamento dell'organismo, sono essenziali per il loro potere antiossidante e partecipano in molte reazioni biochimiche come coenzimi e cofattori. Pertanto, un apporto inadeguato può compromettere la sintesi, la secrezione e le vie di segnale dell'insulina, l'insulino-resistenza e lo stress ossidativo, mostrando associazioni dirette con il diabete mellito e svolgendo un ruolo importante nella prevenzione delle complicanze del diabete e nella gestione del controllo metabolico [160-163].

A condizione che non vi sia una carenza specifica, i micronutrienti dovrebbero essere forniti secondo le raccomandazioni nazionali sebbene negli anziani risulta aumentato il fabbisogno di micronutrienti come calcio e ferro. L'assunzione raccomandata di calcio è di 1200 mg/die, maggiore rispetto al giovane adulto e senza differenze tra i due sessi, mentre per il ferro, l'assunzione raccomandata è di 10 mg/die [155].

Sebbene prove crescenti suggeriscano il ruolo dei micronutrienti nella patogenesi del diabete e delle sue complicanze, esistono ancora diverse aree di incertezza nelle linee guida dietetiche. I dati sull'assunzione di micronutrienti (sia vitamine che minerali) e sull'aderenza alle raccomandazioni sono scarsi soprattutto nelle persone con diabete. Sulla base di ciò si inserisce lo scopo di questo studio, che è quello di valutare la dieta abituale, l'assunzione di macro e micronutrienti degli anziani e comprendere la natura delle principali carenze nonché valutare l'aderenza alla dieta mediterranea negli anziani con

diabete; questo rappresenta il primo passo esplorativo per identificare soluzioni appropriate e specifiche per questa popolazione.

Infine, la gestione della malattia diabetica nel paziente geriatrico rappresenta una sfida per il nutrizionista a causa della coesistenza di molteplici condizioni patologiche che possono influenzare l'evoluzione e il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Pertanto, un approccio clinico multidisciplinare mirato alla gestione globale del paziente geriatrico è di fondamentale importanza per personalizzare strategie nutrizionali e terapeutiche al fine di migliorare lo stato di salute.

MATERIALE E METODI

Sono stati reclutati ad oggi 138 soggetti anziani con Diabete Mellito di tipo 2, selezionati tra i pazienti che avevano effettuato Day Hospital diabetologico presso la UOC di Diabetologia tra giugno 2020 e Luglio 2020 con i seguenti criteri d'inclusione ed esclusione.

I criteri di inclusione comprendevano: età ≥ 65 anni; diagnosi di Diabete Mellito di tipo 2 secondo i criteri delle linee guida AMD/SID 2018 I criteri di esclusione comprendevano: disturbo del comportamento alimentare; qualunque altra patologia acuta o cronica invalidante lo stato di salute (insufficienza renale cronica IV e V stadio; BPCO; neoplasie; neuropatie e vasculopatie di grave entità); trattamento con farmaci psicotici; precedente abuso di sostanze; disturbo psichiatrico; difficoltà di comprensione; patologie neuromuscolari.

Valutazione della abitudini alimentari

Ai pazienti eleggibili, sono stati somministrati, tramite interviste telefoniche, tre questionari 24h-Recall per la valutazione delle abitudini alimentari. Dato il particolare momento storico che stiamo vivendo a causa della pandemia da SARS-CoV-2, non è stato possibile effettuare questa valutazione in presenza e si è optato quindi per interviste telefoniche, strutturate in maniera semplice e poco impegnativa sia per l'interlocutore che per l'esaminatore.

Per stimare l'introito alimentare dei partecipanti è stato utilizzato il 24-hour Dietary Recall (24HR), un metodo retrospettivo basato su un'intervista relativa all'assunzione di cibo e bevande nelle 24 ore precedenti. La valutazione dell'intake giornaliero ci permette di ricavare importanti informazioni riguardo la quantità e la qualità degli alimenti che un soggetto assume quotidianamente [117].

Essendo un metodo basato sul ricordo, il 24HR richiede una forte collaborazione sia da parte del paziente, che dovrà ricordare quanti più dettagli possibili, sia da parte dell'esaminatore che dovrà essere abile nell'effettuare le giuste domande da porre per evitare di tralasciare dettagli di alimenti e bevande.

Nel nostro studio sono stati effettuati tre 24-hour recall per ogni paziente: un giorno feriale, un giorno pre-festivo ed un giorno festivo. Successivamente, i 24 HR di ciascun paziente sono stati inseriti nel software MetaDieta in modo tale da calcolarne i valori nutrizionali dei macro e micronutrienti di ciascun alimento.

La composizione dei macronutrienti, espressa come percentuale dell'apporto calorico totale, è stata confrontata con le raccomandazioni dietetiche per il diabete fornite da "Italian Diabetes Standards of Care" AMD-SID 2018 e con i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN-IV Revisione) per gli anziani a cura della Società Italiana di Nutrizione, ed è stata calcolata la percentuale di adesione a tali raccomandazioni. Considerando un possibile under-reporting, gli apporti di vitamine e minerali sono stati espressi come quantità per 1000 kcal di apporto energetico totale. L'adeguatezza dell'apporto è stata valutata confrontando l'apporto di micronutrienti con quello raccomandato dalla Società Italiana di Nutrizione espresso per 1000 kcal, ipotizzando un apporto medio giornaliero di 1600 kcal per le donne e 2000 kcal per gli uomini. L'assunzione di acqua è stata riportata dai pazienti ed è stata valutata l'assunzione di calcio derivata dall'acqua. Per calcolare il consumo di calcio derivato dall'acqua è stata riportata la marca di acqua abitualmente consumata dai soggetti.

Per valutare l'aderenza alla dieta mediterranea è stato utilizzato il MediQuest (Mediterranean Food Frequency Questionnaire) [139], un questionario sulla frequenza alimentare composto da nove domande riguardanti la frequenza di consumo sia di alimenti caratteristici della dieta mediterranea, quali cereali integrali, legumi e/o frutta secca, pesce, olio di oliva, frutta, verdura e vino, sia cibi tipici della dieta occidentale, come la carne (anche lavorata), cibi ricchi di grassi animali, come burro, pancetta, panna, torte e dessert. Ogni domanda ha 3 risposte (a, b, c) e 3 punteggi (1, 0,5, 0): la risposta a corrisponde al punteggio 1, la risposta b corrisponde a 0,5 e la risposta c corrisponde a 0. Ai cibi tipici della dieta mediterranea viene assegnato un punteggio "1" se la frequenza di consumo è alta e "0" se è bassa. Ai cibi tipici della dieta occidentale viene assegnato un punteggio "1" se la frequenza di consumo è bassa e "0" se è alta. Quando la frequenza di consumo è intermedia, viene assegnato un punteggio di "0,5" sia per i cibi mediterranei che per quelli tipici della dieta occidentale. La somma di tutti i valori dà un punteggio di Mediterraneanità

che va da 0 (in caso di adesione minima, se tutte le risposte sono c) a 9 (in caso di adesione massima, se tutte le risposte sono a). Il punteggio ottenuto può rientrare in una delle 4 categorie: 8-9 (molto alto), 6-7 (alto), 4-5 (intermedio), 0-3 (basso)

Analisi statistica

I dati sono presentati come media \pm deviazione standard per variabili continue o frequenze e percentuali per variabili categoriali. Le variabili continue sono state confrontate tra i gruppi utilizzando il test t, mentre le variabili nominali sono state confrontate tra i gruppi utilizzando il test χ^2 . Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SPSS 26.0 (SPSS/PC; IBM, Armonk, NY, USA).

RISULTATI

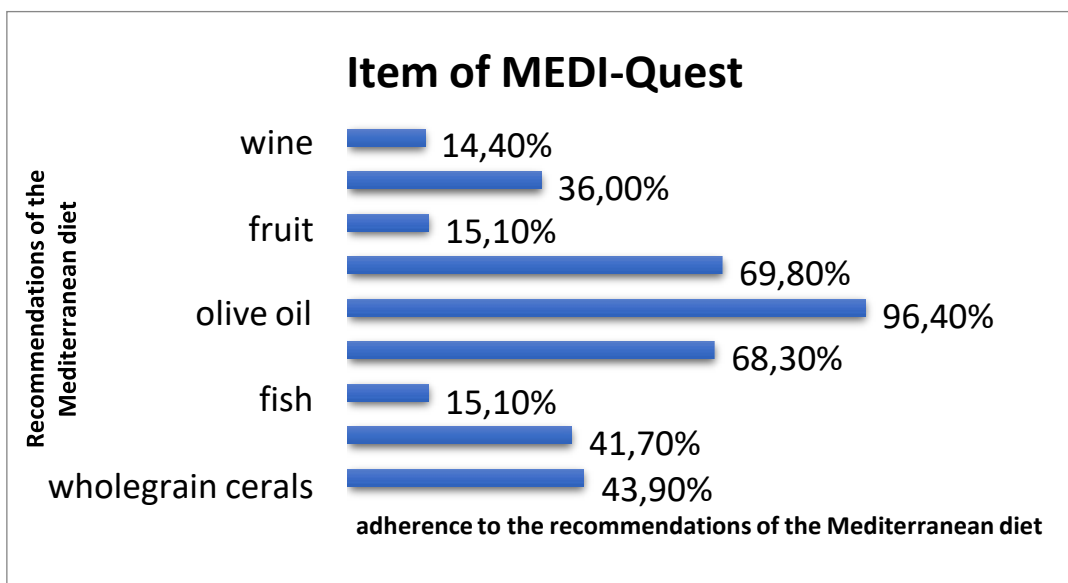
Caratteristiche dei partecipanti

Per lo studio oggetto del presente lavoro, le analisi sono state svolte su 138 soggetti di cui 91 erano uomini e 47 erano donne. Il campione esaminato presenta un'età media di 72 ± 5 anni, un Indice di Massa Corporea di 29 ± 5 Kg/m² ed una circonferenza addominale di 102 ± 11 cm. Le principali caratteristiche antropometriche e cliniche della popolazione in esame sono riportate nella **tabella 8**.

Tabella 8. Caratteristiche cliniche e antropometriche della popolazione anziana con diabete mellito tipo 2				
	Totale (138)	Uomini (91)	Donne (47)	P (value)
Età (anni)	72±5	72±5	72.±4	0.814
Fumatori N (%)	34(24.8%)	23 (25.6)	11 (23.4)	0.838
Durata diabete(years)	18±9	18±9	18±11	0.612
IMC (Kg/m²)	29±5	28±4	31±6	0.001
Circonferenza vita(cm)	102±11	102±10	102±13	0.821
HbA1c (%)	7.1±1.0	7.1±1.0	7.2±1.0	0.703
Col. Tot (mg/dl)	165±35	160±34	174±37	0.026
HDL - Col (mg/dl)	49±12	47±12	54±11	0.004
LDL-Col (mg/dl)	89±29	88±28	92±29	0.499
Trigliceridi (mg/dl)	125±59	121±58	132±62	0.293
Medi-Quest score	5.8±1.0	5.9±1.0	5.6±1.2	0.126
I dati sono espressi come media ± deviazione standard (DS) o numero; La differenza dei valori continui è stata valutata mediante T-test; IMC: indice di massa corporea; HbA1c: emoglobina glicata; HDL: lipoproteine ad alta densità; LDL: lipoproteine a bassa densità				

Dall' analisi dei dati è emerso che l'indice di massa corporea (IMC), i livelli di colesterolo totale e di HDL sono significativamente maggiori nelle donne rispetto agli uomini ($p < 0,005$). Dall'analisi del Mediquet è emerso che la popolazione in esame ha un'adesione alla Dieta Mediterranea medio/alta ($5,84 \pm 1,07$). La Figura 10 mostra l'adesione alle raccomandazioni della Dieta Mediterranea, la popolazione ha una bassa aderenza alle raccomandazioni riguardanti il consumo di vino, solo il 14,4% della popolazione aderisce a questa raccomandazione, verdura (36%), frutta (15,1%), pesce (15,1%), cereali integrali (43,9%) e legumi e frutta secca (41,7%). Mentre oltre il 50% della popolazione aderisce alle raccomandazioni della Dieta Mediterranea per quanto riguarda il consumo di grassi animali (formaggi, latticini, salumi, burro, ecc), olio d'oliva e carne.

Figura 10. Adesione alla dieta Mediterranea (Mediquest)



I soggetti in esame sono stati sottoposti a tre 24-Hour Recall, dai quali abbiamo estrapolato informazioni sulla composizione bromatologica della loro alimentazione abituale.

Nella tabella 9, sono riportati i valori medi di assunzione dei principali macronutrienti della popolazione generale e divisi per genere, insieme ai valori di assunzione raccomandati sia dall'ADI-AMD-SID del 2018 (Società Italiana di Diabetologia, Associazione Italiana di dietetica e nutrizione clinica, Associazione Medici Diabetologi) che dai LARN 2014 per la popolazione anziana e nell'ultima colonna sono espresse le percentuali di adesione della popolazione ai LARN.

Da tale confronto si evince che il campione analizzato ha una bassa aderenza alle raccomandazioni dei LARN per quanto riguarda alcuni macronutrienti quali le proteine (23%), le fibre (21%), i PUFA (27%) e l'acqua (6,7%). Per le proteine è stata registrata un'assunzione media totale pari a $0,9 \pm 0,2$ g/kg PC Ideale versus 1,1 g/kg PC Ideale raccomandati. Anche l'apporto medio totale di fibre che è pari a $11,4 \pm 3,9$ g/1000 kcal risulta insufficiente se rapportato ai 12,6-16,7g/1000 kcal raccomandati.

Tabella 9 Caratteristiche bromatologiche della dieta della popolazione e Percentuale di aderenza alle raccomandazioni dei LARN							
	Totale(n =138)	Uomini(91)	Donne(47)	P	AMD- SID	LARN	% Aderenza LARN (N)
Energia (Kcal/die)	1414.2±341.7	1461.9±344.5	1321.9±319.8	0.022	---	N.A.	N.A
Proteine (g/Kg PCI)	0.9±0.2	0.86±0.24	0.96±0.26	0.029	---	1.1	23% (31)
Proteine (%TEI)	16.7±2.9	16.5±2.9	17.1±2.9	0.232	10-20	---	
Carboidrati (%TEI)	47.7±7.2	47.8±7.2	47.5±7.3	0.808	45-60	45-60	65.2%
Zuccheri semplice (%TEI)	15.7±5.5	14.8±5.3	17.2±5.6	0.017	---	< 15	44.2%
Fibre (g/1000kcal)	11.4±3.9	10.8±3.3	12.5±4.7	0.013	20	12.6-16.7	21%
Lipidi (%TEI)	34.7±6.5	35±6.6	34.2±6.2	0.509	≤ 35	20-35	55.8%
SAFA (%TEI)	9.7±3.0	9.7±3.1	9.7±3	0.970	< 10	< 10	62.3%
MUFA(%TEI)	18.1±4.0	18.3±4.1	17.7±3.9	0.462	10-20	----	----
PUFA(%TEI)	4.6±1.5	4.6±1.5	4.6±1.3	0.871	5-10	5-10	26.8%
Alcool (g/die)	11.2±10.8	13.2±11.5	6.12±6.2	0.006	♂ ≤ 20 ♀ ≤ 10		----
Colesterolo (mg/die)	156±101	157.9±107.4	153.8±88.4	0.822	< 300	< 300	94%
Acqua (l/die)	1.36±0.51	1.40±0.54	1.27±0.46	0.163	----	♂: 2.5 ♀: 2.0	6.5%

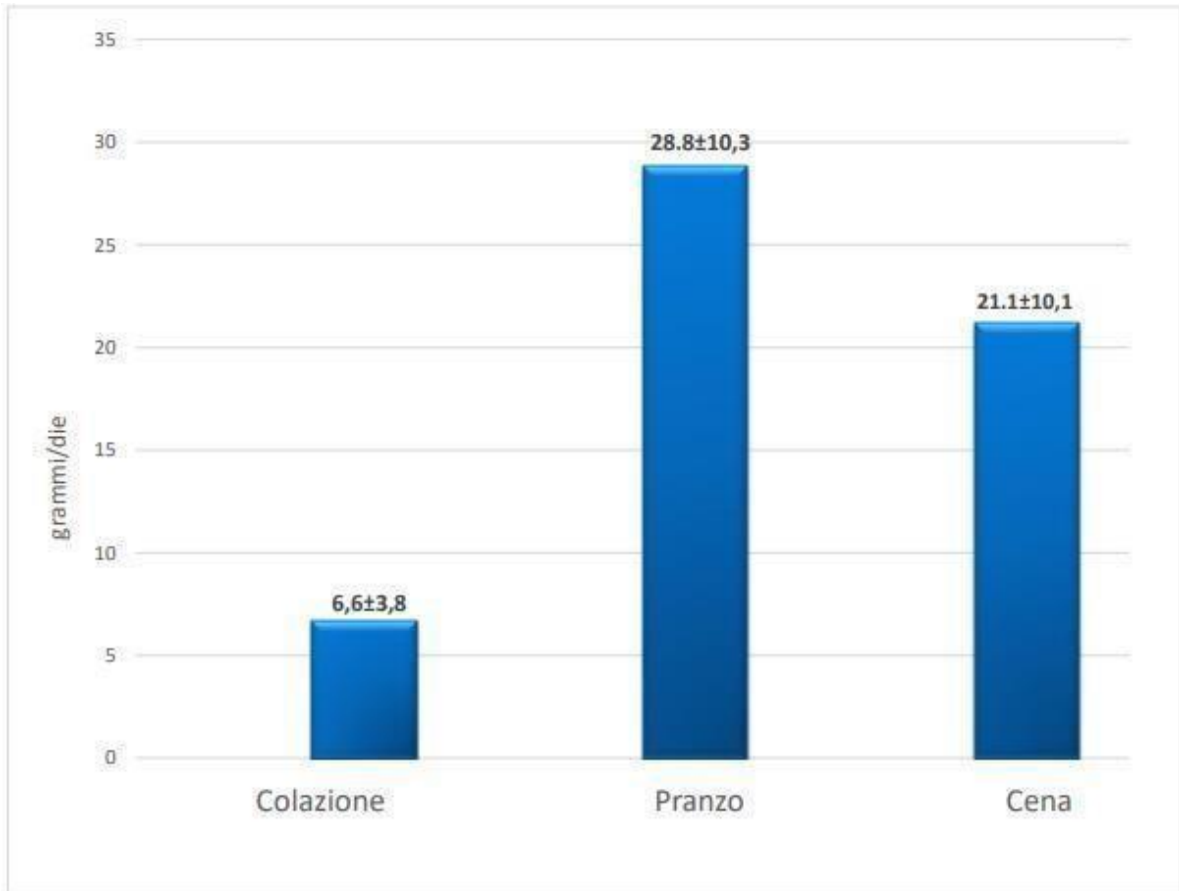
I dati sono espressi come media ± deviazione standard (DS), numero o%. TEI: apporto energetico totale; PC: peso corporeo SAFA: acidi grassi saturi; MUFA: acidi grassi monoinsaturi; PUFA: acidi grassi polinsatur. LARN: Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana

Inoltre, dall'analisi dei 24 h Recall è emerso che le donne consumano mediamente più fibre (12,5±4,7g/1000kcal versus 10,8±3,3g/1000kcal) e più zuccheri semplici (17,2±5,6g/1000kcal versus 14,8±5,3 g/1000kcal) rispetto agli uomini ma bevono meno alcool (6,12±6,2g/die versus 13,2±11,5g/die). (Tabella 10)

Per quanto riguarda le proteine, analizzando più nel dettaglio la distribuzione giornaliera di queste ultime (Figura 11), si osserva che nella coorte oggetto dello studio l'intake proteico non è equamente distribuito tra i tre pasti principali, in particolare vi è una

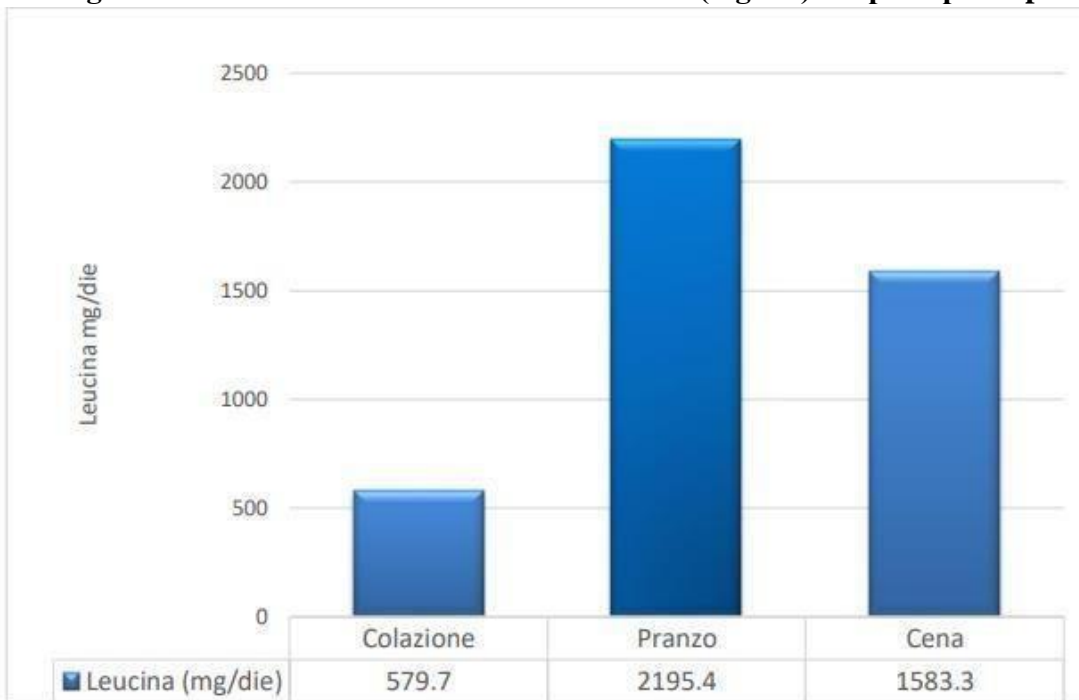
maggiore assunzione di proteine durante il pranzo pari a 28,8 g, mentre a cena l'apporto proteico medio scende a 21,1 g per poi assumere solo 6,6 g di proteine a colazione.

Figura. 11 Distribuzione delle proteine (g/die) tra i pasti principali



Per quanto riguarda l'assunzione media della leucina, come si evince dalla figura 12, vi è un introito giornaliero medio altrettanto sbilanciato: infatti l'assunzione di leucina segue il trend dell'assunzione delle proteine, registrando un introito maggiore a pranzo (2195,4 mg), che poi decresce a cena (1583,3 mg) e a colazione (579,7 mg).

Figura.12 Distribuzione dell'intake di Leucina (mg/die) nei pasti principali



Nelle tabelle 11 e 12 sono stati riportati rispettivamente i valori di assunzione, fabbisogno e le percentuali di aderenza alle raccomandazioni dei LARN 2014 dei principali micronutrienti.

In particolare, la **tabella 10** mostra l'adesione alle raccomandazioni per quanto riguarda l'assunzione dei principali minerali. Nella popolazione analizzata è stata registrata una bassa percentuale di aderenza (inferiore al 50%) alle raccomandazioni dei LARN per il selenio, calcio e potassio, senza differenze tra uomini e donne.

Per tutti gli altri minerali invece, si è registrata una discreta percentuale di aderenza rispetto alle raccomandazioni dei LARN (circa il 70%). Solo per il ferro si è osservata un'adesione alle raccomandazioni buona; infatti, quasi la totalità della popolazione risulta avere un apporto più che adeguato.

La **tabella 11** mostra invece l'intake medio e la percentuale di adesione alle raccomandazioni per le vitamine. Dall'analisi dei dati è emerso che sia gli uomini che le donne hanno una bassa percentuale di aderenza rispetto alle raccomandazioni dei LARN per l'assunzione di Folati (41,8% negli uomini e 23,4% nelle donne) ed in particolare della vitamina D (2,2% negli uomini e nessuno per le donne). Un'adesione buona alle raccomandazioni è stata osservata per tutte le altre vitamine in tutta la popolazione.

Tabella 10. Assunzione e fabbisogni dei principali Minerali						
	Uomini (N°: 91)			Donne (N°: 47)		
Minerali	Intake /1000 kcal	RI/1000 Kcal	% Aderenza LARN	Intake /1000 kcal	RI/1000 Kcal	% Aderenza LARN
Calcio(mg)	347,8±139,6	500	9,9% (9)	366,4±139	625	2,1% (1)
Potassio (mg)	1403,9±365	1950	7,7% (7)	1600±388,9**	2437	4,3% (2)
Magnesio (mg)	109, 4±26,5	85	87,9% (80)	122,7±35,6**	106,3	59,6% (28) **
Ferro (mg)	6,5±1,8	3,5	100% (91)	6,8±1,7	3,8	97,9% (46)
Zinco (mg)	5,3±1,3	5	56% (51)	5,7±1,3	5	66% (31)
Rame (mg)	0,7±0,3	0,35	85,7% (78)	0,8±0,4	0,4	95,7% (45)
Selenio (mg)	22,1±17,7	22,5	34,1% (31)	26,5±21,4	28,1	31,9% (15)

Tabella 11. Assunzione e fabbisogni delle principali Vitamine						
	Uomini (N°: 91)			Donne (N°: 47)		
Vitamine	Intake /1000 kcal	RI/1000 Kcal	% Aderenza LARN	Intake /1000 kcal	RI/1000 Kcal	% Aderenza LARN
Vitamina A (µg)	574,4±853,2	250	78% (71)	586,8±830,1	250	72,3% (34)
Vitamina D (µg)	1±1,3	5	2,2% (2)	1,3±1,2	6,25	0% (0)
Vitamina E (mg)	6,8±2	6,5	51,6% (47)	6,8±1,8	7,5	29,8% (14) ^{§§}
Tiamina (mg)	0,6±0,1	0,5	83,5% (76)	0,6±0,1	0,6	55,3% (26) ^{§§}
Riboflavina (mg)	0,8±0,2	0,7	64,8% (59)	0,8±0,2	0,7	74,5% (35)
Vitamina B₆ (mg)	0,9±0,3	0,7	72,5% (66)	0,9±0,2	0,8	78,7% (37)
Vitamina B₁₂ (mg)	3,2±4,4	1	80,2% (73)	4,2±6,2	1,25	85% (40)
Folati (µg)	160±56,2	160	41,8% (38)	175±63,2	200	23,4% (11) ^{§§}
Vitamina C (mg)	64,3±41,9	37,5	75,8% (69)	73±49,4	37,5	76,6% (36)
Niacina (mg)	8,4±2,6	7	71,4% (65)	9,2±2,5	8,8	53,2% (25) ^{§§}

**p<0,05(t-test maschi vs femmine) ^{§§} p<0,05 (chi-quadro maschi vs femmine)

M±DS

DISCUSSIONE

Il paziente anziano diabetico è certamente un paziente a rischio di comorbidità e l'obiettivo ultimo della terapia per il diabete è prevenire o ritardare le possibili complicanze, ma la terapia da sola non basta; motivo per cui, l'indicazione più forte e condivisa dalle più recenti linee-guida e dai documenti di consenso sulla gestione della malattia diabetica mostra un'attenzione sempre crescente alla necessità di una personalizzazione della terapia nutrizionale in base al profilo metabolico e clinico del singolo paziente. A tal proposito è importante identificare le principali carenze della dieta abituale nell'anziano con diabete. Questo è particolarmente rilevante, considerata la crescente prevalenza di DM2 e l'invecchiamento della popolazione globale. Il principale obiettivo del lavoro di tesi presentato si inserisce proprio in questo scenario e consiste nel valutare le abitudini alimentari in una popolazione di pazienti con Diabete Mellito tipo 2 di età superiore a 65 anni e di indagare eventuali errori commessi nella dieta. Purtroppo, dato il particolare momento storico così delicato e difficile che stiamo vivendo a causa della pandemia del Covid-19, non è stato possibile effettuare tale indagine alimentare in presenza e si è optato quindi per interviste telefoniche, strutturate in maniera semplice e poco impegnativa per l'interlocutore. La metodica adoperata (questionario 24H Recall) consente di valutare oggettivamente non solo l'assunzione dei vari nutrienti nell'arco della giornata, ma anche di eseguire un'indagine nutrizionale che vada ad identificare i pazienti meno aderenti alle linee guida per una sana e corretta alimentazione grazie all'elaborazione dei dati raccolti. Per quanto riguarda i risultati del nostro lavoro, così come mostrato anche in letteratura, sebbene l'IMC medio della popolazione analizzata fosse di $29,3 \pm 4,8$ Kg/m², essi mostrano che i pazienti anziani con diabete, nonostante siano in sovrappeso o obesi, possono avere carenze nutrizionali che sono per lo più associate alla loro dieta inadeguata [165]. Per quanto riguarda i macronutrienti nella popolazione da noi esaminata si è riscontrato un inadeguato apporto di proteine.

L'assunzione proteica media di tutta la popolazione è risultata pari a $0,9 \pm 0,2$ g/kg PC ideale rispetto al valore di 1,1 g/kg PC ideale raccomandati dai LARN [155]. Recenti studi mostrano che gli anziani hanno bisogno di un apporto proteico maggiore per promuovere il recupero dalle malattie e mantenere la funzionalità, in quanto presentano una maggiore resistenza anabolica post-prandiale, ossia una ridotta sintesi proteica in seguito ad un pasto, rispetto ad un soggetto più giovane. Per quanto riguarda la somministrazione ottimale della quota proteica, ci sono alcuni studi in letteratura che

concordano nel raccomandare un introito giornaliero di 90g di proteine distribuiti in eguale misura tra i tre pasti principali. Infatti, gli individui più anziani sembrano avere una "soglia proteica" per pasto più elevata per poter promuovere l'anabolismo (cioè da 25 a 30 g di proteine per pasto) [156,166].

Dal nostro studio è emerso che la popolazione in esame presenta, oltre ad un insufficiente apporto proteico giornaliero, un'inadeguata distribuzione di queste ultime tra i pasti principali; infatti, si è visto che mediamente la popolazione assume un quantitativo di proteine giornaliere maggiore a pranzo, mentre tendono ad assumerne un quantitativo minore a cena e ancor minore a colazione, risultato decisamente insufficiente rispetto a quanto raccomandato dai recenti studi in letteratura [156].

Analizzando l'assunzione giornaliera dei principali micronutrienti è emerso che l'introito di calcio, potassio, selenio, vitamina D e folati risulta essere inadeguato in tutta la popolazione rispetto alle raccomandazioni generali evidenziando una bassa percentuale di adesione ai LARN, mentre è emerso che l'introito di Vitamina E è inadeguato solo nelle donne (inferiore al 50 %).

La vitamina D svolge ruoli importanti in molti sistemi fisiologici come il sistema immunitario, le cellule β pancreatiche, il cervello e i muscoli. Vari studi, in linea con i nostri risultati, sottolineano come sia comune nei pazienti diabetici in età geriatrica avere un ridotto livello di vitamina D, segnale che è riconducibile non solo ad una ridotta capacità di metabolizzare questa vitamina a causa dell'avanzare dell'età, ma soprattutto ad una minore assunzione della vitamina stessa che fa sì che non si raggiungono i livelli di vitamina D raccomandati [167,168].

Il calcio è il costitutivo principale dei processi di mineralizzazione ossea ed è dunque fondamentale nel prevenire il rischio di sviluppare fenomeni osteoporotici che potrebbero peggiorare lo stato di salute degli anziani con diabete. Anche per il calcio, vi sono alcuni studi in linea con i nostri risultati, che concordano nell'affermare che nei pazienti anziani ci sia una tendenza verso un ridotto intake di calcio, non raggiungendo dunque i livelli raccomandati [169].

Il selenio è un importante cofattore enzimatico antiossidante coinvolto nei processi di difesa dell'organismo nei confronti dei ROS (specie reattive dell'ossigeno), responsabili dei danni da stress ossidativo cellulare; inoltre, prende parte a processi di vitale importanza come la sintesi del DNA e la sintesi degli ormoni tiroidei che sono indispensabili per il corretto funzionamento metabolico. Gli alimenti ricchi di selenio sono carne, cereali e prodotti caseari. La carne è la principale fonte consumata, poiché il

muscolo scheletrico è il principale sito di stoccaggio del selenio, che rappresenta il 28-46% del pool di selenio totale. In letteratura, vi sono studi contrastanti, in quanto taluni sottolineano come nei pazienti diabetici anziani ci sia una tendenza verso un elevato intake di selenio [170-172], superando dunque i livelli raccomandati, sebbene ve ne siano altri in cui si evidenzia una decisa riduzione dei livelli di assunzione di questo minerale [173-174].

Il potassio regola l'eccitabilità delle fibrocellule muscolari e miocardiche, risultando essenziale per la contrazione delle stesse. Questo minerale gioca un ruolo chiave anche nell'attivazione di molti processi enzimatici e partecipa alla regolazione degli equilibri idro-elettrolitici. Analizzando ancora una volta i dati presenti in letteratura per questo minerale, si è visto che vi sono diversi studi in linea con i nostri risultati, dimostrando che vi è una effettiva ridotta assunzione di questo minerale nella popolazione in esame, non raggiungendo gli adeguati livelli di assunzione.

In conclusione, dalle analisi delle abitudini alimentari effettuate nella nostra popolazione di pazienti anziani con DMT2 è emerso che la loro alimentazione si discosta dai LARN per una sana e corretta alimentazione. Gli anziani rappresentano una parte rilevante della popolazione diabetica ma, nonostante ciò, non vi sono molti studi relativi al loro trattamento nutrizionale nonostante con l'età si riduca il fabbisogno calorico, si modifichi la composizione corporea e di conseguenza siano diversi gli strumenti ed i criteri di valutazione nutrizionale rispetto all'adulto. È importante quindi identificare i principali errori commessi dalla popolazione anziana per poter identificare le principali carenze in modo da strutturare diete ad hoc, utili a prevenire o ritardare le possibili complicanze del diabete e delle patologie età correlate.

7. CONCLUSIONI

La popolazione mondiale sta invecchiando con conseguente aumento della prevalenza di tutte le condizioni età correlate, nonché delle malattie cronic-degenerative. Diversi studi hanno evidenziato una forte relazione tra Sarcopenia e DMT2. Sulla base di ciò abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura con l'obiettivo di fornire un aggiornamento sulla prevalenza di sarcopenia in individui con diabete di tipo 2 e la sua associazione con caratteristiche importanti dei pazienti con diabete di tipo 2. L'evidenza disponibile è piuttosto concordante nel dimostrare che la prevalenza della sarcopenia nei pazienti con diabete di tipo 2 è aumentata. Tuttavia, è stato dimostrato che solo l'aumento dell'età e un basso indice di massa corporea rappresentano i principali fattori di rischio per lo sviluppo della sarcopenia nel diabete di tipo 2. I dati sull'associazione tra tale condizione e gli altri fattori associati al diabete sono contrastanti; tuttavia, nel complesso, il controllo glicemico e la durata del diabete non sembrano svolgere un ruolo di primo piano. In relazione alle complicanze del diabete, ci sono alcuni dati per cui la sarcopenia potrebbe essere associata a retinopatia diabetica, neuropatia e malattia del piede diabetico, mentre non è stata osservata alcuna associazione con complicanze macrovascolari. Lo stile di vita gioca anche qui un ruolo importante, la sarcopenia è presente maggiormente nei soggetti che seguono uno stile di vita sedentario associato a un apporto inadeguato di energia e nutrienti. La prevenzione della sarcopenia è una delle principali aree di attività di ricerca, e studi epidemiologici osservazionali hanno identificato importanti fattori di rischio come età avanzata, fattori genetici, sesso, origine etnica, basso stato socioeconomico, bassa attività fisica, cattiva alimentazione, disturbo del sonno, comorbilità e interventi farmacologici. Al di là dei cambiamenti dello stile di vita, negli ultimi anni l'interesse di medici, nutrizionisti e ricercatori, si è concentrato in particolare sul ruolo svolto dai farmaci ipoglicemizzanti nella modulazione della sarcopenia negli individui con diabete, considerando l'aumentata aspettativa di vita dei pazienti diabetici grazie al miglioramento delle cure, nonché l'osservazione che spesso tali pazienti sono in politerapia con farmaci ipoglicemizzanti. A tal proposito, abbiamo effettuato un'accurata revisione sistematica della letteratura per esplorare: gli effetti dei farmaci ipoglicemizzanti sui parametri di sarcopenia in individui con diabete di tipo 2, ponendo attenzione sui parametri utilizzati per definire la sarcopenia: forza muscolare (valutata dalla forza di presa), quantità muscolare /qualità (valutata dalla massa magra appendicolare o dalla massa muscolare scheletrica o dai loro indici) e le prestazioni fisiche

(valutate dalla velocità dell'andatura o dalla batteria della prestazione fisica breve). Inoltre, abbiamo anche descritto sulla base delle evidenze recenti i meccanismi plausibili con cui i farmaci ipoglicemizzanti possono avere un impatto sui parametri di sarcopenia. Da questa revisione della letteratura emergono evidenze che i farmaci ipoglicemizzanti potrebbero svolgere un ruolo nello sviluppo della sarcopenia nei pazienti con diabete di tipo 2 con alcune differenze tra loro in relazione ai loro meccanismi d'azione. In particolare, sembra assodato che l'insulina sia in grado di ridurre il rischio di sarcopenia, mentre le incretine potrebbero avere un impatto neutro su di esso. I dati su altri farmaci ipoglicemizzanti sono controversi e poco consistenti. Tuttavia, nuovi dati emergenti indicano che il trattamento con gliflozine può contribuire a una riduzione di SMI e SMM. È chiaro che i dati relativi all'effetto dei farmaci sui parametri della sarcopenia siano poco consistenti, ciò ci ha portato a valutare il rischio di sarcopenia e malnutrizione in una popolazione italiana di soggetti anziani con diabete di tipo 2, ponendo attenzione più sullo stile di vita, principalmente abitudini alimentari, e sono inoltre stati discussi i possibili fattori associati a queste condizioni, al fine di fornire le prove per una possibile prevenzione e approcci terapeutici basati più sull'alimentazione. Da questa valutazione si è evinto che gli individui con diabete di tipo 2 a rischio di sarcopenia erano ~9%, con una prevalenza molto alta di donne (75%). Inoltre, i pazienti a rischio sarcopenia mostravano un'aderenza più bassa alla dieta Mediterranea nonché uno stile di vita sedentario.

Quindi, nei soggetti anziani con DMT2 l'aderenza ad un pattern dietetico equilibrato nonché uno stile di vita attiva potrebbero ridurre il rischio di malnutrizione e sarcopenia. Sulla base di ciò, abbiamo voluto valutare nello specifico la dieta abituale, l'assunzione di macro e micronutrienti negli anziani con diabete e comprendere la natura delle principali carenze nutrizionali nonché valutare l'aderenza alla dieta mediterranea. Tale studio ha documentato come nei pazienti anziani con diabete l'apporto medio giornaliero di micronutrienti è inferiore a quello raccomandato. Inoltre l'assunzione di proteine e di amminoacidi essenziali, nonché la loro distribuzione nei tre pasti principali non è risultata sufficiente a soddisfare i fabbisogni della popolazione anziana. È noto che assunzioni inadeguate di nutrienti rendono le persone anziane con diabete più vulnerabili alle complicanze del diabete, che possono peggiorare ulteriormente la loro salute.

Per garantire un "invecchiamento sano", è importante che le persone anziane seguano una dieta equilibrata ricca di micronutrienti, che aiutano sia a migliorare il controllo glicemico sia a mantenere una buona salute delle ossa. Comprendere la natura delle carenze di micro e macronutrienti potrebbe essere il primo passo esplorativo per identificare soluzioni

appropriate e specifiche per questa popolazione e creare piani alimentari ad hoc per colmare i principali deficit nutrizionali.

In conclusione, i soggetti anziani con diabete sono maggiormente vulnerabili allo sviluppo di complicanze macro e microvascolari nonché ad alto rischio di sviluppare la sarcopenia. I dati sull'effetto dei farmaci ipoglicemizzanti sui parametri della sarcopenia sono contrastanti, mentre è evidente il ruolo dell'alimentazione. Uno stile di vita sano nonché una dieta adeguata e l'adesione ad un pattern dietetico Mediterraneo potrebbe contribuire a migliorare lo stato di salute di questi soggetti. L'identificazione di strategie nutrizionali appropriate e di linee guida specifiche per questa parte di popolazione altamente a rischio, potrebbe favorire un invecchiamento di successo”.

8.BIBLIOGRAFIA

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs PD. World Population Ageing. 2020. Available online: <https://www.un.org/development/desa/pd/news/world-population-ageing-2020-highlights> (accessed on 5 June 2021).
2. Filippin, L.I.; Teixeira, V.N.; da Silva, M.P.; Miraglia, F.; da Silva, F.S. Sarcopenia: A predictor of mortality and the need for early diagnosis and intervention. *Aging Clin. Exp. Res.* 2015, 27, 249–254.
3. Goodpaster, B.H.; Park, S.W.; Harris, T.B.; Kritchevsky, S.B.; Nevitt, M.; Schwartz, A.V.; Simonsick, E.M.; Tylavsky, F.A.; Visser, M.; Newman, A.B. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006, 61, 1059–1064.
4. Tournadre, A.; Vial, G.; Capel, F.; Soubrier, M.; Boirie, Y. Sarcopenia. *Jt. Bone Spine* 2019, 86, 309–314
5. Guillet, C.; Zangarelli, A.; Gachon, P.; Morio, B.; Giraudet, C.; Rousset, P.; Boirie, Y. Whole body protein breakdown is less inhibited by insulin, but still responsive to amino acid, in nondiabetic elderly subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 6017–6024.
6. Martín, A.I.; Priego, T.; López-Calderón, A. Hormones and Muscle Atrophy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018, 1088, 207–233. [PubMed] 24.
7. Carter, C.S.; Justice, J.N.; Thompson, L. Lipotoxicity, aging, and muscle contractility: Does fiber type matter? *GeroScience* 2019, 41, 297–308.
8. Shou, J.; Chen, P.J.; Xiao, W.H. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020, 12, 14.
9. Picca, A.; Calvani, R.; Bossola, M.; Allocca, E.; Menghi, A.; Pesce, V.; Lezza, A.; Bernabei, R.; Landi, F.; Marzetti, E. Update on mitochondria and muscle aging: All wrong roads lead to sarcopenia. *Biol. Chem.* 2018, 399, 421–436.

10. Tuttle, C.; Thang, L.; Maier, A.B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 2020, 64, 101185.
11. McCormick, R.; Vasilaki, A. Age-related changes in skeletal muscle: Changes to life- style as a therapy. *Biogerontology* 2018, 19, 519–536.
12. Rygiel, K.A.; Picard, M.; Turnbull, D.M. The ageing neuromuscular system and sarcopenia: A mitochondrial perspective. *J. Physiol.* 2016, 594, 4499–4512.
13. Thomas DR, *Clinical Nutrition* 26: 389 - 399, 2007 Ryall et al, *Biogerontology* 9: 213 228, 2008 Lang et al, *Osteoporosis Int* 21: 543 - 559, 2010
14. Anagnostis, P.; Gkekas, N.K.; Achilla, C.; Pananastasiou, G.; Taoukidou, P.; Mitsiou, M.; Kenanidis, E.; Potoupnis, M.; Tsiridis, E.; Goulis, D.G. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020, 107, 453–463.
15. Izzo, A.; Massimino, E.; Riccardi, G.; Della Pepa, G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients* 2021, 13, 183.
16. Veronese, N.; Stubbs, B.; Punzi, L.; Soysal, P.; Incalzi, R.A.; Saller, A.; Maggi, S. Effect of nutritional supplementations on physical performance and muscle strength parameters in older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 2019, 51, 48– 54
17. Rosenberg, I.H. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *J. Nutr.* 1997, 127, 990S– 991S.
18. Baumgartner, R.N.; Koehler, K.M.; Gallagher, D.; Romero, L.; Heymsfield, S.B.; Ross, R.R.; Garry, P.J.; Lindeman, R.D. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am. J. Epidemiol.* 1998, 147, 755–76.
19. Cruz-Jentoft, A.J.; Baeyens, J.P.; Bauer, J.M.; Boirie, Y.; Cederholm, T.; Landi, F.; Martin, F.C.; Michel, J.P.; Rolland, Y.; Schneider, S.M.; et al. 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, 39, 412–423.
20. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M.,

- Visser, M., Zamboni, M., & Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2 (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16–31.
21. Ibrahim K, May C, Patel HP et al. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2016; 2: 27
 22. Maggio M, Ceda GP, Ticinesi A et al. Instrumental and non instrumental evaluation of 4meter walking speed in older individuals. *PLoS One* 2016; 11: e0153583.
 23. Podsiadlo D, Richardson S. The timed ‘Up & Go’: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 142–8.
 24. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse healthrelated events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 251–9
 25. Chen, L. K., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T. W., Chou, M. Y., Iijima, K., Jang, H. C., Kang, L., Kim, M., Kim, S., Kojima, T., Kuzuya, M., Lee, J., Lee, S. Y., Lee, W. J., Lee, Y., Liang, C. K., Lim, J. Y., Lim, W. S., Peng, L. N., ... Arai, H. (2020). Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(3), 300–307.e2.
 26. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(4):249-256.
 27. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, Ferrucci L, Guralnik JM, Fragala MS, Kenny AM, Kiel DP, Kritchevsky SB, Shardell MD, Dam TT, Vassileva MT. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 May;69(5):547-58.
 28. Mesinovic, J.; Zengin, A.; De Courten, B.; Ebeling, P.R.; Scott, D. Sarcopenia and type diabetes mellitus: A bidirectional relationship. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2019, 12, 1057–1072.

29. Stangl, M.K.; Böcker, W.; Chubanov, V.; Ferrari, U.; Fischereder, M.; Gudermann, T.; Hesse, E.; Meinke, P.; Reincke, M.; Reisch, N.; et al. Sarcopenia—Endocrinological and Neurological Aspects. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2019, 127, 8–22.
30. Schiaffino, S.; Dyar, K.A.; Ciciliot, S.; Blaauw, B.; Sandri, M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J.* 2013, 280, 4294–4314.
31. Pereira, S.; Marliss, E.B.; Morais, J.A.; Chevalier, S.; Gougeon, R. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008, 57, 56–63. 1
32. Das, A.K.; Yang, Q.Y.; Fu, X.; Liang, J.F.; Duarte, M.S.; Zhu, M.J.; Trobridge, G.D.; Du, M. AMP-activated protein kinase stimulates myostatin expression in C2C12 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012, 427, 36–40.
33. Kalyani, R.R.; Tra, Y.; Yeh, H.C.; Egan, J.M.; Ferrucci, L.; Brancati, F.L. Quadriceps strength, quadriceps power, and gait speed in older U.S. adults with diabetes mellitus: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013, 61, 769–775.
34. Volpato, S.; Bianchi, L.; Lauretani, F.; Lauretani, F.; Bandinelli, S.; Guralnik, J.M.; Zuliani, G.; Ferrucci, L. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. *Diabetes Care* 2012, 35, 1672–1679.
35. Oberbach, A.; Bossenz, Y.; Lehmann, S.; Niebauer, J.; Adams, V.; Paschke, R.; Schön, M.R.; Blüher, M.; Punkt, K. Altered fiber distribution and fiber-specific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29, 895–900.
36. Nezameddin, R.; Itani, L.; Kreidieh, D.; El Masri, D.; Tannir, H.; El Ghoch, M. Understanding Sarcopenic Obesity in Terms of Definition and Health Consequences: A Clinical Review. *Curr. Diabetes Rev.* 2020, 16, 957–961.
37. Haus, J.M.; Carrithers, J.A.; Trappe, S.W.; Trappe, T.A. Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2007, 103, 2068–2076.
38. Mori, H.; Kuroda, A.; Ishizu, M.; Ohishi, M.; Takashi, Y.; Otsuka, Y.; Taniguchi, S.; Tamaki, M.; Kurahashi, K.; Yoshida, S.; et al. Association of accumulated advanced glycation end-products with

- a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2019, 10, 1332–1340.
39. Ighodaro, O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 108, 656–662.
40. Tsalamandris, S.; Antonopoulos, A.S.; Oikonomou, E.; Papamikroulis, G.A.; Vogiatzi, G.; Papaioannou, S.; Deftereos, S.; Tousoulis, D. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur. Cardiol.* 2019, 1, 50–59.
41. Tuttle, C.; Thang, L.; Maier, A.B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 2020, 64, 101185.
42. Yaribeygi, H.; Sathyapalan, T.; Atkin, S.L.; Sahebkar, A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020, 2020, 8609213.
43. Zhang, P.; Li, T.; Wu, X.; Nice, E.C.; Huang, C.; Zhang, Y. Oxidative stress and diabetes: Antioxidative strategies. *Front Med.* 2020, 14, 583–600.
44. Gomes, M.J.; Martinez, P.F.; Pagan, L.U.; Damatto, R.L.; Cezar, M.; Lima, A.; Okoshi, K.; Okoshi, M.P. Skeletal muscle aging: Influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget* 2017, 8, 20428–20440.
45. Bellanti, F.; Lo Buglio, A.; Vendemiaie, G. Chapter 9-Oxidative stress and sarcopenia. *Aging* 2020, 95–103.
46. Meng, S.J.; Yu, L.J. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int. J. Mol. Sci.* 2010, 11, 1509–1526. [CrossRef] [PubMed] 120. Gupta, P.; Aravindhan, A.; Gand, A.; Man, R.; Fenwick, E.K.; Mitchell, P.; Tan, N.; Sabanayagam, C.; Wong, T.Y.; Cheng, C.Y.; et al. Association Between the Severity of Diabetic Retinopathy and Falls in an Asian Population with Diabetes: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *JAMA Ophthalmol.* 2017, 135, 1410–1416
47. Fukuda, T.; Bouchi, R.; Takeuchi, T.; Nakano, Y.; Murakami, M.; Minami, I.; Izumiyama, H.; Hashimoto, K.; Yoshimoto, T.; Ogawa, Y. Association of diabetic retinopathy with both sarcopenia

- and muscle quality in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2017, 5, 1–7.
48. Wang, X.H.; Mitch, W.E. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014, 10, 504–516.
49. Nomura, T.; Ishiguro, T.; Ohira, M.; Ikeda, Y. Diabetic polyneuropathy is a risk factor for decline of lower extremity strength in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2018, 9, 186–192.
50. Parasoglou, P.; Rao, S.; Slade, J.M. Declining Skeletal Muscle Function in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clin. Ther.* 2017, 6, 1085–1103.
51. Dziubek, W.; Bulińska, K.; Stefańska, M.; Woźniowski, M.; Kropielnicka, K.; Jasiński, T.; Jasiński, R.; Pilch, U.; Dłabrowska, G.; Skórkowska-Telichowska, K.; et al. Peripheral arterial disease decreases muscle torque and functional walking capacity in elderly. *Maturitas* 2015, 81, 480–486.
52. Cao, L.; Morley, L.E. Sarcopenia Is Recognized as an Independent Condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10- CM) Code. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016, 17, 675–677.
53. Pacifico, J.; Geerlings, M.A.J.; Reijnders, E.M.; Phassouliotis, C.; Lim, W.K.; Maier, A.B. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: A systematic review and metaanalysis. *Exp. Gerontol.* 2020, 131, 110801
54. Kirkman, O.; Beaudart, C.; Buckinx, F.; Bruyère, O.; Reginster, J.Y. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif. Tissue Int.* 2017, 100, 229–234.
55. Liccini, A.; Malmstrom, T.K. Frailty and Sarcopenia as Predictors of Adverse Health Outcomes in Persons with Diabetes Mellitus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016, 17, 846– 851.
56. Veronese, N.; Stubbs, B.; Punzi, L.; Soysal, P.; Incalzi, R.A.; Saller, A.; Maggi, S. Effect of nutritional supplementations on physical performance and muscle strength parameters in older people. A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 2019, 51, 48– 54.

57. Cui, M.; Gang, X.; Wang, G.; Xiao, X.; Li, Z.; Jiang, Z.; Wang, G. A cross-sectional study: Associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. *Medicine* 2020, 99, e18708.
58. Murata, Y.; Kadoya, Y.; Yamada, S.; Sank, T. Sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Prevalence and related clinical factors. *Diabetol. Int.* 2017, 9, 136–142.
59. Sazlina, S.G.; Lee, P.Y.; Chan, Y.M.; Hamid, M.S.; Tan, N.C. The prevalence and factors associated with sarcopenia among community living elderly with type 2 diabetes mellitus in primary care clinics in Malaysia. *PLoS ONE* 2020, 15, e0233299.
60. Fukuda, T.; Bouchi, R.; Takeuchi, T.; Tsujimoto, K.; Minami, I.; Yoshimoto, T.; Ogawa, Y. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A retrospective observational study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018, 17, 55.
61. De Freitas, M.M.; de Oliveira, V.L.P.; Grassi, T.; Valduga, K.; Miller, M.E.P.; Schuchmann, R.A.; Souza, K.L.A.; de Azevedo, M.J.; Viana, L.V.; de Paula, T.P. Difference in sarcopenia prevalence and associated factors according to 2010 and 2018 European consensus (EWGSOP) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp. Gerontol.* 2020, 132, 110835.
62. Ida, S.; Nakai, M.; Ito, S.; Ishihara, Y.; Imataka, K.; Uchida, A.; Monguchi, K.; Kaneko, R.; Fujiwara, R.; Takahashi, H.; et al. Association Between Sarcopenia and Mild Cognitive Impairment Using the Japanese Version of the SARC-F in Elderly Patients With Diabetes. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017, 18, 809.e9–809.e13.
63. Chen, F.; Xu, S.; Wang, Y.; Chen, F.; Cao, L.; Liu, T.; Huang, T.; Wei, Q.; Ma, G.; Zhao, Y.; et al. Risk Factors for Sarcopenia in the Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus and the Effect of Metformin. *J. Diabetes Res.* 2020, 7, 3950404.
64. Kaji, A.; Hashimoto, Y.; Kobayashi, Y.; Sakai, R.; Okamura, T.; Miki, A.; Hamaguchi, M.; Kuwahata, M.; Yamazaki, M.; Fukui, M. Sarcopenia is associated with tongue pressure in older

- patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study of the KAMOGAWADM cohort study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2019, 19, 153–15.
65. Bouchi, R.; Fukuda, T.; Takeuchi, T.; Minami, I.; Yoshimoto, T.; Ogawa, Y. Sarcopenia is associated with incident albuminuria in patients with type 2 diabetes: A retrospective observational study. *J. Diabetes Investig.* 2017, 8, 783–787.
66. Sung, M.J.; Lim, T.S.; Jeon, M.Y.; Lee, H.W.; Kim, B.K.; Kim, D.Y.; Ahn, S.H.; Han, K.; Park, J.Y.; Kim, S.U. Sarcopenia Is Independently Associated with the Degree of Liver Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Gut Liver* 2020, 4, 626–635.
67. Ida, S.; Kaneko, R.; Nagata, H.; Noguchi, Y.; Araki, Y.; Nakai, M.; Ito, S.; Ishihara, Y.; Imataka, K.; Murata, K. Association between sarcopenia and sleep disorder in older patients with diabetes. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2019, 19, 399–403
68. Hashimoto, Y.; Kaji, A.; Sakai, R.; Hamaguchi, M.; Okada, H.; Ushigome, E.; Asano, M.; Yamazaki, M.; Fukui, M. Sarcopenia is associated with blood pressure variability in older patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study of the KAMOGAWA-DM cohort study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2018, 18, 1345–1349
69. Okamura, T.; Mik, A.; Hashimoto, Y.; Kaji, A.; Sakai, R.; Osaka, T.; Hamaguchi, M.; Yamazaki, M.; Fukui, M. Deficiency of energy intake rather than protein is associated with sarcopenia in early patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study of the KAMOGAWA-DM cohort. *J. Diabetes* 2019, 11, 477–483.
70. Okamura, T.; Hashimoto, Y.; Miki, A.; Kaji, A.; Sakai, R.; Iwai, K.; Osaka, T.; Kitagawa, N.; Ushigome, E.; Hamaguchi, M.; et al. High brain natriuretic peptide is associated with sarcopenia in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study of KAMOGAWA-DM cohort study. *Endocr. J.* 2019, 66, 369–377.
71. Osaka, T.; Hamaguchi, M.; Hashimoto, Y.; Ushigome, E.; Tanaka, M.; Yamazaki, M.; Fukui, M. Decreased the creatinine to cystatin C ratio is a surrogate marker of sarcopenia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018, 139, 52–58.

72. Fukuoka, Y.; Narita, T.; Fujita, H.; Morii, T.; Sato, T.; Sassa, M.H.; Yamada, Y. Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients. *J. Diabetes Investig.* 2019, 10, 322–330
73. Sugimoto, K.; Tabara, Y.; Ikegami, H.; Takata, Y.; Kamide, K.; Ikezoe, T.; Kiyoshige, E.; Makutani, Y.; Onuma, H.; Gondo, Y.; et al. Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Investig.* 2019, 10, 1471–1479.
74. Ida, S.; Murata, K.; Nakadachi, D.; Ishihara, Y.; Imataka, K.; Uchida, A.; Monguchi, K.; Kaneko, R.; Fujiwara, R.; Takahashi, H. Association between dynapenia and decline in higher-level functional capacity in older men with diabetes. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2018, 18, 1393–1397.
75. Çeliker, M.; Selçuk, M.Y.; Olt, S. Sarcopenia in diabetic nephropathy: A cross-sectional study. *Rom. J. Intern. Med.* 2018, 56, 102–108
76. Fung FY, Koh YLE, Malhotra R, Ostbye T, Lee PY, Shariff Ghazali S, Tan NC. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among multi-ethnic ambulatory older Asians with type 2 diabetes mellitus in a primary care setting. *BMC Geriatr.* 2019 Apr 29;19(1):122.
77. Kalyani, R.R.; Metter, E.J.; Egan, J.; Golden, S.H.; Ferrucci, L. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care* 2015, 38, 82–90
78. Murai, J.; Nishizawa, H.; Otsuka, A.; Fukuda, S.; Tanaka, Y.; Nagao, H.; Sakai, Y.; Suzuki, M.; Yokota, S.; Tada, H.; et al. Low muscle quality in Japanese type 2 diabetic patients with visceral fat accumulation. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018, 17, 112.
79. Cheng, Q.; Hu, J.; Yang, P.; Cao, X.; Deng, X.; Yang, Q.; Liu, Z.; Yang, S.; Goswami, R.; Wang, Y.; et al. Sarcopenia is independently associated with diabetic foot disease. *Sci. Rep.* 2017, 7, 8372.
80. Velázquez-Alva, M.C.; Irigoyen-Camacho, M.E.; Zepeda-Zepeda, M.A.; Lazarevich, I.; Arrieta-Cruz, I.; D’Hyve, C. Sarcopenia, nutritional status and type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study in a group of Mexican women residing in a nursing home. *Nutr. Diet.* 2020, 77, 515–522.

81. Okamura, T.; Hashimoto, Y.; Miki, A.; Kaji, A.; Sakai, R.; Iwai, K.; Osaka, T.; Kitagawa, N.; Ushigome, E.; Hamaguchi, M.; et al. Reduced dietary omega3 fatty acids intake is associated with sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study of KAMOGAWA-DM cohort study. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2020, 66, 233–237.
82. Yang, R.; Zhang, Y.; Shen, X.; Yan, S. Sarcopenia associated with renal function in the patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016, 118, 121–129.
83. Cruz-Jentoft, A.J.; Sayer, A.A. Sarcopenia. *Lancet* 2019, 393, 2636–2646.
84. Dodds, R.M.; Syddall, H.E.; Cooper, R.; Benzeval, M.; Deary, I.J.; Dennison, E.M.; Der, G.; Gale, C.R.; Inskip, H.M.; Jagger, C.; et al. Grip strength across the life course: Normative data from twelve British studies. *PLoS ONE* 2014, 9, e113637.
85. Tsapas, A.; Avgerinos, I.; Karagiannis, T.; Malandris, K.; Manolopoulos, A.; Andreadis, P.; Liakos, A.; Matthews, D.R.; Bekiari, E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2020, 173, 278–286.
86. Lee, C.G.; Cefalu, W.T. The Right Diabetes Medication for the Right Patient for the Right Outcome: Can a Network Meta-analysis Help Us Decide? *Ann. Intern. Med.* 2020, 173, 311–312.
87. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes .2021. *Diabetes Care* 2021, 44, S111–S124.
88. Mosenzon, O.; Del Prato, S.; Schechter, M.; Leiter, L.A.; Ceriello, A.; DeFronzo, R.A.; Raz, I. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: A "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol* 2021, 20, 92.
89. Lee, C.G.; Boyko, E.J.; Barrett-Connor, E.; Miljkovic, I.; Hoffman, A.R.; Everson-Rose, S.A.; Lewis, C.E.; Mannen Cawthon, P.; Strotmeyer, E.S.; Orwoll, E.S. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care* 2011, 34, 2381–2386.

90. Lee, C.G.; Schwartz, A.V.; Yaffe, K.; Hillier, T.A.; LeBlanc, E.S.; Cawthon, P.M. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Changes in Physical Performance in Older Women According to Presence and Treatment of Diabetes Mellitus. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013, 61, 1872–1878.
91. Sexton, P.; Metcalf, P.; Kolbe, J. Respiratory effects of insulin sensitisation with metformin: A prospective observational study. *COPD* 2014, 11, 133–142.
92. Koshizaka, M.; Ishikawa, K.; Ishibashi, R.; Takahashi, S.; Sakamoto, K.; Yokoh, H.; Baba, Y.; Ide, S.; Ide, K.; Ishikawa, T.; et al. Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: Sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study. *Diabetes Ther.* 2021, 12, 183–196.
93. Laksmi, P.W.; Setiati, S.; Tamin, T.Z.; Soewondo, P.; Rochmah, W.; Nafrialdi, N.; Prihartono, J. Effect of Metformin on Handgrip Strength, Gait Speed, Myostatin Serum Level, and Health-related Quality of Life: A Double Blind Randomized Controlled Trial among Non-diabetic Pre-frail Elderly Patients. *Acta. Med. Indones.* 2017, 49, 118–127.
94. Yokota, T.; Kinugawa, S.; Hirabayashi, K.; Suga, T.; Takada, S.; Omokawa, M.; Kadoguchi, T.; Takahashi, M.; Fukushima, A.; Matsushima, S.; et al. Pioglitazone improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. *J. Diabetes Investig.* 2017, 8, 535–541.
95. Bastien, M.; Poirier, P.; Brassard, P.; Arsenault, B.J.; Bertrand, O.F.; Després, J.P.; Costerousse, O.; Piché, M.E. Effect of PPAR γ agonist on aerobic exercise capacity in relation to body fat distribution in men with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: A 1-yr randomized study. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019, 317, E65–E73.
96. Shea, M.K.; Nicklas, B.J.; Marsh, A.P.; Houston, D.K.; Miller, G.D.; Isom, S.; Miller, M.E.; Carr, J.J.; Lyles, M.F.; Harris, T.B.; et al. The effect of pioglitazone and resistance training on body composition in older men and women undergoing hypocaloric weight loss. *Obesity* 2011, 19, 1636–1646.

97. Marsh, A.P.; Shea, M.K.; Vance Locke, R.M.; Miller, M.E.; Isom, S.; Miller, G.D.; Nicklas, B.J.; Lyles, M.F.; Carr, J.J.; Kritchevsky, S.B. 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, 828–836.
98. Mele, A.; Calzolaro, S.; Cannone, G.; Cetrone, M.; Conte, D.; Tricarico, D. Database search of spontaneous reports and pharmacological investigations on the sulfonylureas and glinides-induced atrophy in skeletal muscle. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2014, 2, e00028.
99. Rizzo, M.R.; 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, 896–901.
100. Ishii, S.; Nagai, Y.; Kato, H.; Fukuda, H.; Tanaka, Y. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin on Muscle Mass and the Muscle/Fat Ratio in Patients with Type 2 Diabetes. *J. Clin. Med. Res.* 2020, 12, 122–126.
101. Aghili, R.; Malek, M.; Valojerdi, A.E.; Banazadeh, Z.; Najafi, L.; Khamseh, M.E. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: Effects of metformin. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2014, 13, 88.
102. Yajima, T.; Yajima, K.; Takahashi, H.; Yasuda, K. The effect of dulaglutide on body composition in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *J. Diabetes Complications* 2018, 32, 759–763.
103. Perna, S.; Guido, D.; Bologna, C.; Solerte, S.B.; Guerriero, F.; Isu, A.; Rondanelli, M. Liraglutide and obesity in elderly: Efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study. *Aging Clin. Exp. Res.* 2016, 28, 1251–1257.
104. Rondanelli, M.; Perna, S.; Astrone, P.; Grugnetti, A.; Solerte, S.B.; Guido, D. Twenty-four-week effects of liraglutide on body composition, adherence to appetite, and lipid profile in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Patient Prefer. Adherence* 2016, 10, 407–413.

- 105.Hong, J.Y.; Park, K.Y.; Kim, B.J.; Hwang, W.M.; Kim, D.H.; Lim, D.M. Effects of Short-Term Exenatide Treatment on Regional Fat Distribution, Glycated Hemoglobin Levels, and Aortic Pulse Wave Velocity of Obese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Endocrinol. Metab.* 2016, 31, 80–85.
- 106.Sano, M.; Meguro, S.; Kawai, T.; Suzuki, Y. Increased grip strength with sodium- glucose cotransporter 2. *J. Diabetes* 2016, 8, 736–737.
- 107.Shimizu, M.; Suzuki, K.; Kato, K.; Jojima, T.; Iijima, T.; Murohisa, T.; Iijima, M.; Takekawa, H.; Usui, I.; Hiraishi, H.; et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2019, 21, 285–292.
- 108.Sugiyama, S.; Jinnouchi, H.; Kurinami, N.; Hieshima, K.; Yoshida, A.; Jinnouchi, K.; Nishimura, H.; Suzuki, T.; Miyamoto, F.; Kajiwara, K.; et al. Dapagliflozin Reduces Fat Mass without Affecting Muscle Mass in Type 2 Diabetes. *J. Atheroscler Thromb* 2018, 25, 467–476.
- 109.Yamakage, H.; Tanaka, M.; Inoue, T.; Odori, S.; Kusakabe, T.; Satoh-Asahara, N. Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *J. Diabetes Investig.* 2020, 11, 653–66.
- 110.Tobita, H.; Sato, S.; Miyake, T.; Ishihara, S.; Kinoshita, Y. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2017, 87, 13–19.
- 111.Sasaki, T.; Sugawara, M.; Fukuda, M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor- induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52- week prospective LIGHT (Luseogliflozin: The Components of Weight Loss in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) Study. *J. Diabetes Investig.* 2019, 10, 108–117.

112. Bouchi, R.; Terashima, M.; Sasahara, Y.; Asakawa, M.; Fukuda, T.; Takeuchi, T.; Nakano, Y.; Murakami, M.; Minami, I.; Izumiyama, H.; et al. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: A pilot study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017, 16, 32.
113. Inoue, M.; Hayashi, A.; Taguchi, T.; Arai, R.; Sasaki, S.; Takano, K.; Inoue, Y.; Shichiri, M. Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Diabetes Investig.* 2019, 10, 1004–1011.
114. Inoue, H.; Morino, K.; Ugi, S.; Tanaka-Mizuno, S.; Fuse, K.; Miyazawa, I.; Kondo, K.; Sato, D.; Ohashi, N.; Ida, S.; et al. SUMS-ADDIT-1 Research group. Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, reduces bodyweight and fat mass, but not muscle mass, in Japanese type 2 diabetes patients treated with insulin: A randomized clinical trial. *J. Diabetes Investig.* 2019, 10, 1012–1021.
115. Yamamoto, C.; Miyoshi, H.; Ono, K.; Sugawara, H.; Kameda, R.; Ichiyama, M.; Yamamoto, K.; Nomoto, H.; Nakamura, A.; Atsumi, T. Ipragliflozin effectively reduced visceral fat in Japanese patients with type 2 diabetes under adequate diet therapy. *Endocr. J.* 2016, 63, 589–596.
116. Iemitsu, K.; Kawata, T.; Iizuka, T.; Takihata, M.; Takai, M.; Nakajima, S.; Minami, N.; Umezawa, S.; Kanamori, A.; Takeda, H.; et al. Efficacy and Safety of Ipragliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: ASSIGN-K Study. *J. Endocrinol. Metab.* 2019, 9, 51–62.
117. Kato, M.; Sakai, K.; Saito, K.; Tsutsui, K.; Yamashita, S.; Kato, N. Efficacy and safety of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes receiving conventional therapy: Clinical implication of the importance of exercise habits during treatment with ipragliflozin. *Diabetol. Int.* 2017, 8, 275–285.
118. Miyake, T.; Yoshida, S.; Furukawa, S.; Sakai, T.; Tada, F.; Senba, H.; Yamamoto, S.; Koizumi, Y.; Yoshida, O.; Hirooka, M.; et al. Ipragliflozin Ameliorates Liver Damage in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Open Med.* 2018, 13, 402–409.
119. Matsuba, R.; Matsuba, I.; Shimokawa, M.; Nagai, Y.; Tanaka, Y. Tofogliflozin decreases body fat mass and improves peripheral insulin resistance. *Diabetes Obes. Metab.* 2018, 20, 1311–1315.

120. Tsurutani, Y.; Nakai, K.; Inoue, K.; Azuma, K.; Mukai, S.; Maruyama, S.; Iizuka, T.; Matsuzawa, Y.; Saito, J.; Omura, M.; et al. Comparative study of the effects of ipragliflozin and sitagliptin on multiple metabolic variables in Japanese patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomized, prospective, open-label, active-controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2018, 20, 2675–2679.
121. Bouchi, R.; Fukuda, T.; Takeuchi, T.; Nakano, Y.; Murakami, M.; Minami, I.; Izumiya, H.; Hashimoto, K.; Yoshimoto, T.; Ogawa, Y. Insulin Treatment Attenuates Decline of Muscle Mass in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Calcif. Tissue Int.* 2017, 101, 1–8.
122. Ferrari, U.; Then, C.; Rottenkolber, M.; Selte, C.; Seissler, J.; Conzade, R.; Linkohr, B.; Peters, A.; Drey, M.; Thorand, B. Longitudinal association of type 2 diabetes and insulin therapy with muscle parameters in the KORA-Age study. *Acta. Diabetol.* 2020, 57, 1057–1063.
123. Kwak, D.; Thompson, L.V. Frailty: Past, present, and future? *SMHS* 2021, 3
124. Dennison, E.M.; Sayer, A.A.; Cooper, C. Epidemiology of sarcopenia and insight into possible therapeutic targets. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017, 13, 340–347.
125. Pourmotabbed, A.; Ghaedi, E.; Babaei, A.; Mohammadi, H.; Khazaie, H.; Jalili, C.; Symonds, M.E.; Moradi, S.; Miraghajani, M. Sleep duration and sarcopenia risk: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Sleep Breath* 2020, 24, 1267–1278.
126. Prokopidis, K.; Dionyssiotis, Y. Effects of sleep deprivation on sarcopenia and obesity: A narrative review of randomized controlled and crossover trials. *J. Frailty Sarcopenia Falls* 2021, 6, 50–56.
127. Li, C.; Chen, L.J.; Chen, X.; Zhang, M.; Pang, C.P.; Chen, H. Retrospective analysis of the possibility of predicting the COVID-19 outbreak from Internet searches and social media data, China, 2020. *Euro Surveill.* 25:2000199.
128. Wilder-Smith, A.; Freedman, D.O. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 27:020.
129. Lekamwasam, R.; Lekamwasam, S. Effects of COVID-19 Pandemic on Health and Wellbeing of Older People: A Comprehensive Review. *Ann Geriatr Med Res.* 24:166-172.

130. Kirwan, R.; McCullough, D.; Butler, T.; Perez de Heredia, F.; Davies, IG.; Stewart, C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience*. 42:1547-1578.
131. Visser, M.; Schaap, L.A.; Wijnhoven, HAH. Self-Reported Impact of the COVID-19 Pandemic on Nutrition and Physical Activity Behaviour in Dutch Older Adults Living Independently. *Nutrients*. 12:3708.
132. Malek Rivan, NF.; Yahya, HM.; Shahar, S.; Ajit Singh, DK.; Ibrahim, N.; Mat Ludin, AF.; Mohamed Sakian, N.I.; Mahadzir, H.; Subramaniam, P.; Kamaruddin, MZA. The Impact of Poor Nutrient Intakes and Food Insecurity on the Psychological Distress among Community-Dwelling Middle-Aged and Older Adults during the COVID-19 Pandemic. *Nutrients*. 13:353.
133. Malmstrom, TK.; Morley, JE.; SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 14:531-532.
134. Krznarić, Ž.; Bender, DV.; Laviano, A.; Cuerda, C.; Landi, F.; Monteiro, R.; Pirlich, M.; Barazzoni, R. A simple remote nutritional screening tool and practical guidance for nutritional care in primary practice during the COVID-19 pandemic. *Clin Nutr*. 39:1983-1987
135. Leij-Halfwerk, S.; Verwijs, MH.; van Houdt, S.; Borkent, JW.; Guaitoli, PR.; Pelgrim, T.; Heymans, MW.; Power, L.; Visser, M.; Corish, CA.; de van der Schueren, MAE.; MaNuEL Consortium. Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults ≥ 65 years: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 126:80-89.
136. Cereda, E.; Pedrolli, C.; Klersy, C.; Bonardi, C.; Quarleri, L.; Cappello, S.; Turri, A.; Rondanelli, M.; Caccialanza, R. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: A systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA®. *Clin Nutr*. 35:1282-1290.
137. Rubenstein, LZ.; Harker, JO.; Salvà, A.; Guigoz, Y.; Vellas, B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *The Journals of Gerontology*. M366-M372.

- 138.Vellas, B.; Villars, H.; Abellan, G.; Soto, ME.; Rolland, Y.; Guigoz, Y.; Morley, JE.; Chumlea, W.; Salva, A.; Rubenstein, LZ.; Garry, P. Overview of the MNA--Its history and challenges. *J Nutr Health Aging*. 10:456-465.
- 139.Vitale, M.; Racca, E.; Izzo, A.; Giacco, A.; Parente, E.; Riccardi, G.; Giacco, R. Adherence to the traditional Mediterranean diet in a population of South of Italy: factors involved and proposal of an educational field-based survey tool. *Int J Food Sci Nutr*. 70:195-201.
- 140.Craig, CL.; Marshall, AL.; Sjöström, M.; Bauman, AE.; Booth, ML.; Ainsworth, BE.; Pratt, M.; Ekelund, U.; Yngve, A.; Sallis, JF.; Oja, P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 35:1381-1395.
- 141.Volpato, S.; Bianchi, L.; Cherubini, A.; Landi, F.; Maggio, M.; Savino, E.; Bandinelli, S.; Ceda, GP.; Guralnik, JM.; Zuliani, G.; Ferrucci, L. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 69:438- 446.
- 142.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*. 38:10-47.
- 143.Barnaba, L.; Ciarapica, D.; Zaccaria, M.; Polito, A. Sarcopenia in a healthy Italian elderly population. *Nutr Met. Insights*. 1:71-74.
- 144.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*. 21:300-307.
- 145.Capurso, C.; Bellanti, F.; Lo Buglio, A.; Vendemiale, G. The Mediterranean Diet Slows Down the Progression of Aging and Helps to Prevent the Onset of Frailty: A Narrative Review. *Nutrients*. 12:35.

146. McClure, R.; Villani, A. Mediterranean Diet attenuates risk of frailty and sarcopenia: New insights and future directions. *J Cachexia, Sarcopenia Muscle*.45:1-17.
147. Vandewoude, MF.; Alish, CJ.; Sauer, AC.; Hegazi, RA. Malnutrition-sarcopenia syndrome: is this the future of nutrition screening and assessment for older adults? *J Aging Res*. 651570.
148. Verstraeten LMG, van Wijngaarden JP, Pacifico J, Reijnierse EM, Meskers CGM, Maier AB (2021). Association between malnutrition and stages of sarcopenia in geriatric rehabilitation inpatients: RESORT. *Clin Nutr*. 40:4090-4096. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.007.
149. Faxén-Irving G, Luiking Y, Grönstedt H, Franzén E, Seiger Å, Vikström S, Wimo A, Boström AM, Cederholm T (2021). Do Malnutrition, Sarcopenia and Frailty Overlap in Nursing-Home Residents? *J Frailty Aging*. 10:17-21.
150. Hengeveld, LM.; Boer, JMA.; Gaudreau, P.; Heymans, MW.; Jagger, C.; Mendonça, N.; Ocké, MC.; Presse, N.; Sette, S.; Simonsick, EM.; Tapanainen, H.; Turrini, A.; Virtanen, SM.; Wijnhoven, HAH.; Visser, M.; Prevalence of protein intake below recommended in community-dwelling older adults: a meta-analysis across cohorts from the PROMISS consortium. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 11:1212-1222.
151. Liu, GX.; Chen, Y.; Yang, YX.; Yang, K.; Liang, J.; Wang, S.; Gan, HT. Pilot study of the Mini Nutritional Assessment on predicting outcomes in older adults with type 2 diabetes. *Geriatr Gerontol Int*. 17:2485-2492.
152. Sanz París, A.; García, JM.; Gómez-Candela, C.; Burgos, R.; Martín, Á.; Matía, P.; Study VIDA group. Malnutrition prevalence in hospitalized elderly diabetic patients. *Nutr Hosp*. 28:592-599.
153. Martín, A.; Ruiz, E.; Sanz, A.; García, JM.; Gómez-Candela, C.; Burgos, R.; Matía, P.; Ramalle-Gomera, E. Accuracy of Different Mini Nutritional Assessment Reduced Forms to Evaluate the Nutritional Status of Elderly Hospitalised Diabetic Patients. *J Nutr Health Aging*. 20:370-375.
154. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID), 2018. La terapia del diabete mellito di tipo 2.

- 155.LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione. Coordinamento editoriale SINUINRAN. Milano: SICS, 2014.
- 156.Bauer, j.; Biolo, G.; Cederholm, T.; Cesari, M.; Cruz-Jentoft, AJ.; Morley, J. Phillips, S.et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study group *J Am Med Dir Assoc*, 2019; 14(8):542-59.
- 157.Nygård, LK.; Dahl, L.; Mundal, I.; Šaltytė Benth, J.; Rokstad. *AMM. Geriatria (Basilea)* 2020 Dic 3;5(4):100.
- 158.Masanés, F.; Rojano i Luque, X.; Salvà, A.; Serra-Rexach, J.A.; Artaza, I.; Formiga, F.; Cuesta, F.; López Soto, A.; Ruiz, D.; Cruz-Jentoft. A.J.; Cut-off points for muscle mass—Not grip strength or gait speed—Determine variations in sarcopenia prevalence. *J. Nutr. Heal. Aging*. 2017;21:825–829.
- 159.Cruz-Jentoft, A.J.; Dawson Hughes, B.; Scott D.; Sanders, K.M.; Rizzoli, R. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: A narrative review. *Maturitas*. 2020;132:57–64.
- 160.Dubey, P.; Thakur, V.; Chattopadhyay, M.Role of Minerals and Trace Elements In Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients* 2020 Jun 23; 12(6):1864.
- 161.Hasanato, RM. Trace elements in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control. *Afr Healt Sci*. 2020 Mar; 20(1):287-293
- 162.Chehade, J.; Sheikh-Ali, M.; Mooradian, A. The role of Micronutrients in managing Diabetes. *Diabetes Spectrum*, 22,214-218
- 163.Siddiqui, K.; Bawazeer, N.; Joy, SS.; Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. *Scientific World Journal*. 2014; 2014:46159
- 164.Salvador Castell, G.; Serra-Majem, L.; Ribas-Barba, L. What and how much do we eat? 24-hour dietary recall method. *Nutr Hosp*. 2015 Feb 26;31Suppl 3:46-8.
- 165.Saintrain, MVL.; Sandrin, RLESP.; Bezerra, CB.; Lima, AOP.; Nobre, MA.; Braga, DRA. Diabete *Res Clin Pract*. 2019 Sept;155:107819.

166. Paddon-Jones D., Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Jan; 12(1):86-90. Review.
167. Janssen HC, Samson MM & Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 75, 611–615. 2002.
168. Vieth R, Ladak Y & Walfish PG (2003) Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 185–191.
169. Cho K, Cederholm T, Lökk J. Calcium intake in elderly patients with hip fractures. *Food Nutr Res*. 2008;52
170. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care*. (2007) 30:829–34.
171. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004. *Environ Health Perspect*. (2009) 117:1409–13
172. Siddiqi SM, Sun C, Wu X, Shah I, Mehmood A. The correlation between dietary selenium intake and type 2 diabetes: a cross-sectional population based study on North Chinese adults. *Biomed Res Int*. 2020.
173. Navarro-Alarcon M, Lopez-G DLSH, Perez-Valero V, Lopez-Martinez C. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ*. (1999) 228:79–85.
174. Rajpathak S, Rimm E, Morris JS, Hu F. Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes. *J Am Coll Nutr*. (2005) 24:250–6.

8. APPENDICE

Appendice :Tabella 2 Prevalenza della Sarcopenia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2

Reference	Disegno di studio	Partecipanti	IMC (Kg/m ²)	HbA1c (%)	Valutazione Sarcopenia	Prevalenza Sarcopenia
[64]	cross-sectional	144 M/F 71.4 anni	23.9±3.6	7.1±0.7	AWGS	11.8%
[59]	cross-sectional	506 M/F 67.6 anni	27.5±8.1	8.1±2.1	AWGS	28.5%
[65]	retrospective	238 M/F 67 anni	24±4.1	7.1±1.3	AWGS	17.6%
[66]	cross-sectional	309 M/F 62.7 anni	25.3±2.9	6.7±1.1	SMI	24.3%
[67]	cross-sectional	318 M/F 72.2 anni	24.1±4.4	7.3±1.1	SARC-F	22.5%
[68]	cross-sectional	146 M/F 72.6 anni	23.7±3.6	7.1±0.7	AWGS	14.4%
[69]	cross-sectional	391 M/F 72.4 anni	23.8±4.4	7.5±1.4	AWGS	14.1%
[70]	cross-sectional	433 M/F 65.4 anni	25.0±4.7	7.6±1.6	AWGS	7.4%
[121]	retrospective	312 M/F 64 anni	24.7±4.2	7.3±1.4	AWGS	18%
[57]	cross-sectional	132 M/F 75.7 anni	24.5±3	7.8±2.8	AWGS	28.8%,
[73]	cross-sectional	746 M/F 69.9 anni	24.7±4.1	7.4±1.3	AWGS	7%
[58]	cross-sectional	387 M/F 68.3 anni	-	-	AWGS	27.4%
[76]	cross-sectional	166 M/F 63.2 anni	26.3±4.9	7.1±1.1	AWGS	7.2%
[74]	cross-sectional	204 M/F 71.8 anni	23.8±4.0	7.2±1.0	AWGS	8.8%
[78]	cross-sectional	183 M/F 64.7 anni	25.3±4.7	9.5±2.1	AWGS	22%
[71]	cross-sectional	285 M/F 66.2 anni	25.0±4.6	7.1±1.0	AWGS	8.8%
[60]	retrospective	716 M/F 65 anni	24.7±3.7	8.3±1.9	AWGS	23.9%
[61]	cross-sectional	242 M/F 68.3 anni	29.5±4.5	7.8±1.5	EWGSOP	21%
[62]	cross-sectional	250 M/F 71.7 anni	25.3±4.8	7.4±1.0	SARC-F	19.5%
[72]	cross-sectional	267 M/F 73.7 anni	24.0±3.3	7.0±1.0	AWGS	18.9%
[55]	cross-sectional	198 M/F 64.9 anni	33.7±7.7	8.1±2.0	SARC-F	29.3%
[58]	cross-sectional	288 M/F 73.3 anni	23.9±3.5	7.6±1.1	AWGS	15.2%

IMC: indice di massa corporea; HbA1c: emoglobina glicata A1c; M: maschi; F: Femmine; AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia; SMI: skeletal muscle index; -: dato non rilevato; EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People.

Appendice Tabella 3. Abitudini al fumo, stile di vita e consumo abituale di alcol in individui con DMT2 con e senza sarcopenia

Reference	Fumo		Attività fisica		Consumo abituale di alcool	
	senza sarcopenia	con sarcopenia	senza sarcopenia	con sarcopenia	senza sarcopenia	con sarcopenia
[64]	5.8%	16.5%	58%	48.8%	-	-
[68]	42.8%	14.4%	57.1%	50.4%	-	-
[69]	3.6%	4.5%	12.7%	17.5%	-	-
[70]	12.5%	14.7%	6.3%	10.5%	-	-
[57]	26.3%	25.5%	52.6%	69.1%	15.7%	2.8%
[73]	-	-	42%	55%	-	-
[61]	0%	7%	-	-	46%	39%

[62]	18.4%	20.8%	-	-	13.5%	24.5%
[82]	26.3%	29.1%	37.8%	47.5%*	10.3%	15.6%

*p<0.05. -: dato non rilevato; DMT2.Diabete mellito di tipo 2

Appendice Tabella 4. Studi clinici sugli effetti dei farmaci ipoglicemizzanti sui parametri della sarcopenia in pazienti con diabete mellito di tipo 2

Reference	Popolazione studiata	Disegno di studio	Intervento	Durata	Parameteri della sarcopenia	Effetti osservati
Metformin						
[101]	Partecipanti: 21 M, 30 F Età: 53 ± 10 anni IMC: 28.9 ± 3.8 kg/m ² HbA1c: 8.2 ± 2.0 %	prospettico, non controllato	Metformin (2000 mg/daily)	6 mesi	SMI secondary outcome	↓ 0.31 kg/m ² *
[91]	Partecipanti: 11 M, 6 F Età: 61 ± 16 anni IMC: 29.1 ± 14.9 kg/m ² HbA1c: 6.0 ± 1.1 %	prospettico, non controllato	Metformin (1700 mg/daily)	6 mesi	Handgrip strength secondary outcome	↓ 1.0 kg
[92]	Partecipanti: 14 M, 15 F Età: 69 ± 3 anni IMC: 26.9 ± 3.9 kg/m ² HbA1c: 8.0 ± 0.8 %	prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato	Metformin (500 mg/daily) vs Ipragliflozin (50 mg/daily)	6 mesi	Handgrip strength secondary outcome	↑ 0.25 kg [§]
Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors						
[100]	Partecipanti: 11 M, 9 F Età: 52 ± 8 anni IMC: 29.7 ± 3.2 kg/m ² HbA1c: 8.2 ± 1.3 %	prospettico, controllato	Sitagliptin (50 mg/daily) vs Glimepiride (1 mg/daily)	6 mesi	SMM [†] secondary outcome	↑ 1.24 kg

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists						
[102]	Partecipanti: 6 M, 3F	prospettico, non controllato	Liraglutide (3 mg/daily)	6 mesi	SMI primary outcome	↑ 0.03 kg/m ²
	Età: 68 ± 4 anni					
	IMC: 32.3 ± 4.9 kg/m ²					
	HbA1c: 7.9 ± 1.8 %					
[103]	Partecipanti: 16 M, 12 F	prospettico, non controllato	Liraglutide (3 mg/daily)	6 mesi	SMM primary outcome	=
	Età: 58 ± 10 anni					
	IMC: 34.1 ± 5.4 kg/m ²					
	HbA1c: 8.3 ± 1.5 %					
[104]	Partecipanti: 32 M/F	prospettico, non controllato	Exenatide (20 µg/twice daily)	3 mesi	SMM secondary outcome	=
	Età: 49 ± 11 anni					
	IMC: 32.9 ± 4.7 kg/m ²					
	HbA1c: 8.7 ± 1.7 %					
[105]	Partecipanti: 16 M, 5 F	prospettico, controllato	Dulaglutide (0.75 mg/weekly) vs Teneligliptin (20 mg/daily)	6 mesi	SMI primary outcome	↓ 0.10 kg/m ²
	Età: 68 ± 11 anni					
	IMC: 23.1 ± 5.5 kg/m ² HbA1c: n. a.					
Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitors						

[120]	Partecipanti: 92 M, 20 F Età: 63 ± 10 anni IMC: 24.5 ± 4.3 kg/m ² HbA1c: 7.0 ± 1.3 %	prospettico, non controllato	Ipragliflozin 50 mg, luseogliflozin 2.5 mg, or dapagliflozin 5/10 mg daily	2.5 mesi	Handgrip strength primary outcome	↑ ~ 1 kg
[106]	Partecipanti: 34 M, 23 F Età: 57 ± 12 anni IMC: 27.9 ± 4.1 kg/m ² HbA1c: 7.8 ± 3.1 %	randomizzato, controllato trial	Dapagliflozin (5 mg/daily) vs standard treatment	6 mesi	SMM secondary outcome	↓ 0.9 kg
[107]	Partecipanti: 36 M, 24 F Età: 56 ± 8 anni IMC: 27.1 ± 2.9 kg/m ² HbA1c: 7.7 ± 0.5 %	prospettico, controllato	Dapagliflozin (5 mg/daily) vs oral glucose lowering drugs	6 mesi	SMI primary outcome	=
[108]	Partecipanti: 25 M, 29 F Età: 60 ± 13 anni IMC: 31.0 ± 6.9 kg/m ² HbA1c: 7.5 ± 0.9 %	randomizzato, controllato trial	Dapagliflozin (5 mg/daily) vs oral glucose lowering drugs	6 mesi	SMM secondary	=
[109]	Partecipanti: 9 M, 7 F Età: 53 ± 16 anni IMC: 31.0 ± 2.2 kg/m ² HbA1c: 7.4 ± 0.5 %	prospettico, non controllato	Dapagliflozin (5 mg/daily)	6 mesi	SMI secondary outcome	=

[110]	Partecipanti: 27 M, 10 F Età: 54 ± 8 anni IMC: 28.0 ± 3.4 kg/m ² HbA1c: 7.7 ± 0.7 %	prospettico, non controllato	Luseogliflozin (5 mg/daily)	12 mesi	SMI primary outcome	↓ 0.15 kg/m ²
[111]	Partecipanti: 12 M, 5 F Età: 52 ± 12 anni IMC: 28.2 ± 2.7 kg/m ² HbA1c: 7.5 ± 0.7 %	prospettico, non controllato	Luseogliflozin (5 mg/daily)	3 mesi	SMI secondary outcome	↓ 0.23 kg/m ²
[112]	Partecipanti: 11 M, 9 F Età: 51 ± 9 anni IMC: 31.5 ± 8.0 kg/m ² HbA1c: 8.7 ± 1.4 %	prospettico, non controllato	Canagliflozin (100 mg/daily)	12 mesi	SMM secondary outcome	=
[113]	Partecipanti: 27 M, 21 F Età: 60 ± 11 anni IMC: 27.8 ± 4.2 kg/m ² HbA1c: 8.2 ± 0.8 %	randomizzato, controllato trial	Ipragliflozin (50 mg/daily) vs control	6 mesi	SMM secondary outcome	=
[114]	Partecipanti: 8 M, 16 F Età: 52 ± 12 anni IMC: 28.9 ± 5.4 kg/m ² HbA1c: 7.7 ± 0.7 %	prospettico, non controllato	Ipragliflozin (50 mg/daily)	4 mesi	SMI primary outcome	↓ 0.02 kg/m ²

[115]	Partecipanti: 234 M, 217 F Età: 55 ± 12 anni IMC: 29.4 ± 5.3 kg/m ² HbA1c: 8.0 ± 1.4 %	multicentrico, prospettico	Ipragliflozin (50 mg/daily)	24 mesi	SMM secondary outcome	↓ 0.87 kg
[116]	Partecipanti: 16 M, 4 F Età: 52 ± 10 anni IMC: 29.0 ± 5.0 kg/m ² HbA1c: 8.5 ± 1.0 %	prospettico, non controllato	Ipragliflozin (50 mg/daily)	3 mesi	SMM secondary outcome	↓ 0.57 kg
[117]	Partecipanti: 2 M, 10 F Età: 62 ± 15 anni IMC: 27.7 ± 5.0 kg/m ² HbA1c: 7.6 ± 1.1 %	prospettico, non controllato	Ipragliflozin (50 mg/daily)	6 mesi	SMM secondary outcome	=
[118]	Partecipanti: 9 M, 5 F Età: 58 ± 10 anni IMC: 28.9 ± 4.6 kg/m ² HbA1c: 8.2 ± 0.7 %	prospettico, non controllato	Tofogliflozin (20 mg/daily)	3 mesi	SMM secondary outcome	↓ 1.37 kg

[119]	Partecipanti: 81 M, 38 F Età: 54 ± 11 anni IMC: 28.6 ± 5.7 kg/m ² HbA1c: 7.5 ± 1.4 %	multicentrico, controllato, randomizzato,	Ipragliflozin (50 mg/daily) vs Sitagliptin (50 mg/daily)	3 mesi	SMI secondary outcome	↓ 0.10 kg/m ²
-------	--	---	--	--------	---------------------------------	--------------------------

Insulin

[122]	Partecipanti: 60 M, 58 F Età: 76 ± 6 anni IMC: 30.5 ± 4.2 kg/m ² HbA1c: 6.5 ± 0.6 %	prospettico, controllato	Insulin vs secondary outcome oral glucose lowering drugs	36 mesi	SMI	↑ 0.15 kg/m ²
-------	---	-----------------------------	---	---------	-----	--------------------------

M: maschio; F: femmina; IMC: Indice massa corporea; HbA1c: emoglobina glicata A1c; SMI: skeletal muscle index; SMM: skeletal muscle mass; n. a.: dato non rilevato; =: no significantivo cambiamenti *nelle donne; § negli anziani; †f grasso and bone-free mass.

SMI and SMM sono statati valutati con la dual-energy x-ray absorptiometry o con l'analisi della bioimpedenza.

SMI è stato calcolato come massa scheletrica appendicolare /altezza² o massa muscolare scheletrica/ altezza²

Figura 8.

Questionario MediQuest

1. **Quante volte a settimana consuma cereali integrali (pane, pasta, crackers, fette biscottate, etc...)?**
 - a. Almeno 3 volte a settimana
 - b. 1-2 volte a settimana
 - c. Meno di 1 volta a settimana
2. **Quante volte a settimana consuma legumi (fagioli, piselli, lenticchie, fave, ecc...) o frutta secca (noci, nocciole, mandorle, etc...)?**
 - a. Almeno 3 volte a settimana
 - b. 1-2 volte a settimana
 - c. Meno di una volta a settimana
3. **Quante volte a settimana consuma pesce?**
 - a. Almeno 3 volte a settimana
 - b. 1-2 volte a settimana
 - c. Meno di una volta a settimana
4. **Quante volte a settimana consuma carne (di qualsiasi tipo, anche salumi e insaccati)?**
 - a. Meno di 4 volte a settimana
 - b. 4-6 volte a settimana
 - c. Tutti i giorni
5. **Quante volte a settimana usa olio d'oliva?**
 - a. Tutti i giorni
 - b. 4-6 volte a settimana
 - c. Meno di 4 volte a settimana
6. **Quante porzioni di prodotti ricchi in grassi animali (burro, pancetta, wurstel, panna, formaggi e latticini) o dolci (torta, cornetto, brioche, merendine, biscotti) consuma a settimana?**
 - a. Meno di 4 porzioni a settimana
 - b. 4-6 porzioni a settimana
 - c. Almeno 1 porzione al giorno
7. **Quante porzioni di frutta consuma al giorno?**
 - a. Almeno 3 porzioni al giorno
 - b. 1-2 porzioni al giorno
 - c. Meno di una porzione al giorno

8. **Quante porzioni di verdura cotta o cruda (anche se con pasta o riso) o insalata consuma al giorno?**
 - a. Almeno 2 porzioni al giorno
 - b. Almeno 1 porzione al giorno
 - c. Meno di 1 porzione al giorno
9. **Quanti bicchieri di vino consuma in media al giorno?**
 - a. 1-2 bicchieri al giorno
Di più ← → Di meno
 - b. 3-4 bicchieri al giorno
 - c. Più di 4 bicchieri al giorno
 - b. Meno di un bicchiere al giorno
 - c. Non beve abitualmente vino

Figura 9. Questionario IPAQ

QUESTIONARIO SULL'ATTIVITÀ FISICA QUOTIDIANA (IPAQ)

ISTRUZIONI PER LA COMPILAZIONE

- Questo questionario misura il tipo e la quantità di attività fisica che lei fa normalmente. Le domande si riferiscono all'attività svolta negli ultimi 7 giorni **al lavoro, per spostarsi da un posto all'altro e nel tempo libero**
- Per attività fisica **MODERATA** si intende un'attività che richiede uno sforzo fisico moderato e che la costringe a **respirare con un ritmo solo moderatamente più elevato del normale** (durante tale attività non riuscirebbe a cantare ma le sarebbe ancora possibile parlare).
- Per attività fisica **INTENSA** si intende un'attività che richiede uno sforzo fisico elevato e che la costringe a **respirare con un ritmo molto più elevato del normale** (durante tale attività si suda e non si riesce a parlare).
- Nel rispondere alle domande, tenga conto solo di quelle attività che l'hanno impegnata per **almeno 10 minuti** consecutivi.

Attività intense

1a Negli ultimi 7 giorni, per quanti giorni ha compiuto attività fisiche **INTENSE**, come ad esempio sollevamento di pesi, lavori pesanti in giardino, attività aerobiche come corse o giri in bicicletta a velocità sostenuta?

_____ giorni alla settimana

Nemmeno uno → (vada alla domanda 2a)

1b Quanto tempo in totale, normalmente, lei ha trascorso compiendo attività fisiche **INTENSE** in **uno** di questi giorni?

_____ minuti

Attività moderate

2a Negli ultimi 7 giorni, per quanti giorni ha compiuto attività fisiche **MODERATE**, come ad esempio trasporto di pesi leggeri, giri in bicicletta ad una velocità regolare, attività in palestra, lavoro in giardino, lavoro fisico prolungato in casa...? Non consideri le camminate

_____ giorni alla settimana

Nemmeno uno → (vada alla domanda 3a)

2b Quanto tempo in totale, normalmente, lei ha trascorso compiendo attività fisiche **MODERATE** in **uno** di questi giorni?

_____ minuti

Cammino

- 3a** Negli ultimi 7 giorni, per quanti giorni ha camminato per **almeno 10 minuti**?
(Consideri le camminate compiute al lavoro e a casa, quelle per spostarsi da un posto ad un altro ed ogni altra camminata che le e' capitato di fare per piacere, esercizio o sport)

_____ giorni alla settimana

Nemmeno uno → (vada alla domanda **4a**)

- 3b** Per quanto tempo in totale, normalmente, lei ha camminato in **uno** di questi giorni?

_____ minuti

- 3c** A che passo ha camminato prevalentemente?

passo **INTENSO**, che l'ha fatta respirare ad un ritmo molto più elevato del normale
passo **MODERATO**, che l'ha fatta respirare ad un ritmo solo moderatamente più elevato del normale
passo **LENTO**, senza alcun cambiamento nel suo ritmo di respiro

Attività da seduto

- 4a** Negli ultimi 7 giorni, quanto tempo in totale lei ha trascorso rimanendo seduto, durante **un giorno lavorativo**?

(includa attività svolte al lavoro, a casa, mentre si recava la lavoro e durante il tempo libero: es. ad una scrivania, a tavola, mentre stava visitando degli amici, alla TV, leggendo)

_____ minuti

- 4b** Negli ultimi 7 giorni, quanto tempo in totale ha trascorso rimanendo seduto, durante **un giorno** del fine settimana ?

_____ minuti

Interpretazione del questionario

Met attività intense = minuti * giorni * 8 Met	
Met attività moderate = minuti * giorni * 4 Met	
Met attività cammino = minuti * giorni * 3 se moderato, * 3,3 se intenso, * 2,5 se lento...	
Totale Met = Met att intense + Met att moderate + Met camminate =	

Se il totale è meno di **700** Met: SEI **INATTIVO**
Se il totale è tra **700** e **2519**: SEI **SUFFICIENTEMENTE ATTIVO**
Se il totale è più di **2520** Met: SEI **ATTIVO O MOLTO ATTIVO**

9. PUBBLICAZIONI

Pubblicazioni di studi oggetto della tesi di dottorato:

- **Izzo A**, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*. 2021;13(1):183. 2021 Jan 9. doi:10.3390/nu13010183
- Massimino E, **Izzo A**, Riccardi G, Della Pepa G. The Impact of Glucose-Lowering Drugs on Sarcopenia in Type 2 Diabetes: Current Evidence and Underlying Mechanisms. *Cells*. 2021;10(8):1958. Published 2021 Aug 1. doi:10.3390/cells10081958.
- **Izzo A**, Massimino E, Castaldo C, Ferretti E, Rivellese AA, Della Pepa G. Risk-evaluation of sarcopenia and malnutrition in older patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study during the COVID-19 pandemic. *Under review on Acta Diabetologica*
- **Izzo A**, Massimino E, Castaldo C, Rivellese AA, Della Pepa G. Assessment of eating habits and adherence to nutritional recommendations in an elderly population: focus on micronutrient intake. *Submitted on Nutrients*

Altre pubblicazioni:

- Della Pepa G, Vetrani C, Brancato V, Vitale M, Monti S, Annuzzi G, Lombardi G, **Izzo A**, Tommasone M, Cipriano P, Clemente G, Mirabelli P, Mancini M, Salvatore M, Riccardi G, Rivellese AA, Bozzetto L. Effects of a multifactorial ecosustainable isocaloric diet on liver fat in patients with type 2 diabetes: randomized clinical trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*.2020 May;8(1):e001342. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001342. **Pubblicazioni di atti di congressi:**

-Treating non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes by targeting multiple dietary components: the portfolio

G. Della Pepa, S. Monti, C. Vetrani, M. Vitale, **A. Izzo**, G. Lombardi, D. Salamone, A. Fusco, M. Tommasone, G. Clemente, L. Bozzetto, G. Annuzzi, M. Mancini, P. Mirabelli, M. Salvatore, G. Riccardi, A.A. Rivellese. EAS 2019, Maastricht 26-29 May 2019, The Netherlands.

- **An 8-week portfolio diet targeting multiple dietary components halves liver fat content in individuals with type 2 diabetes.**
L. Bozzetto, **G. Della Pepa**, C. Vetrani, S. Monti, M. Vitale, A. Izzo, G. Lombardi, D. Salamone, M. Tommasone, G. Clemente, G. Annuzzi, M. Mancini, P. Cipriano, P. Mirabelli, M. Salvatore, G. Riccardi, A.A. Rivellese. EASD-NAFLD Study Group, Lisbon 8-9 May 2019, Lisbon.
- **Valutazione del rischio di sarcopenia e malnutrizione in una popolazione di pazienti anziani con diabete mellito di tipo 2 durante la pandemia COVID-19".**
- **Anna Izzo**, Elena Massimino, Erica Ferretti, Carmen Castaldo, A. Angela Rivellese, Giuseppe Della Pepa. XLI Congresso Nazionale SINU- Società Italiana di Nutrizione Umana, 9-10/ 16-17 Aprile 2021, Virtual Edition.