

# GLP-1-RA: oltre i parametri metabolici, verso il benessere del paziente

Caterina Conte

IRCCS MultiMedica · Università Telematica San Raffaele Roma



La prof.ssa Caterina Conte dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Novo Nordisk
- Eli Lilly

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

SEZIONE 1 / 6

# Perché funzione fisica e QoL contano nel diabete tipo 2

*Uno sguardo oltre i numeri di laboratorio*

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)







# Il diabete tipo 2 non è solo HbA1c

## → Condizioni irreciate

Diabete e obesità compromettono la qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) ben oltre l'aspetto metabolico.

## → Impatto quotidiano

Determinano fatica, riduzione della funzione fisica e distress psicologico.

## → Endpoint trascurati

Questi effetti restano spesso fuori dagli endpoint clinici tradizionali.

*Seijas-Amigo et al., Clin Ther . 2026 Jul;48(7):596-603*

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale, si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Lo standard internazionale ICHOM: oltre l'HbA1c

Un consorzio internazionale — 26 esperti e persone con diabete di 6 continenti — ha definito un set standard di 27 outcome



# Lo standard internazionale ICHOM: oltre l'HbA1c

Un consorzio internazionale — 26 esperti e persone con diabete di 6 continenti — ha definito un set standard di 27 outcome, incluse tre misure riferite dal paziente da raccogliere ogni anno.

WHO-5

Benessere psicologico

PAID

Distress diabete-specifico

PHQ-9

Depressione

*"Il focus attuale su misure cliniche come l'HbA1c non si traduce sempre in una salute migliore."*





# Marco, 62 anni: HbA1c a target. Eppure...

## Profilo clinico

T2DM da 8 anni, metformina +  
sulfanilurea. HbA1c 6.7% —  
obiettivo raggiunto.

BMI 32, CV 108 cm.

## Funzione fisica

Fatica a salire le scale; ha  
smesso di fare passeggiate con la  
moglie.

## Vissuto soggettivo

Si sente "scoraggiato"; il diabete "pesa" sulla quotidianità.



**Sulla cartella clinica, Marco è un successo terapeutico. Lui non si sente così.**



Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Il legame bidirezionale diabete–salute mentale

2x

Rischio depressione

Nel T2D rispetto alla popolazione generale

+55%

Depressione → obesità

Rischio depressione associato a obesità

+58%

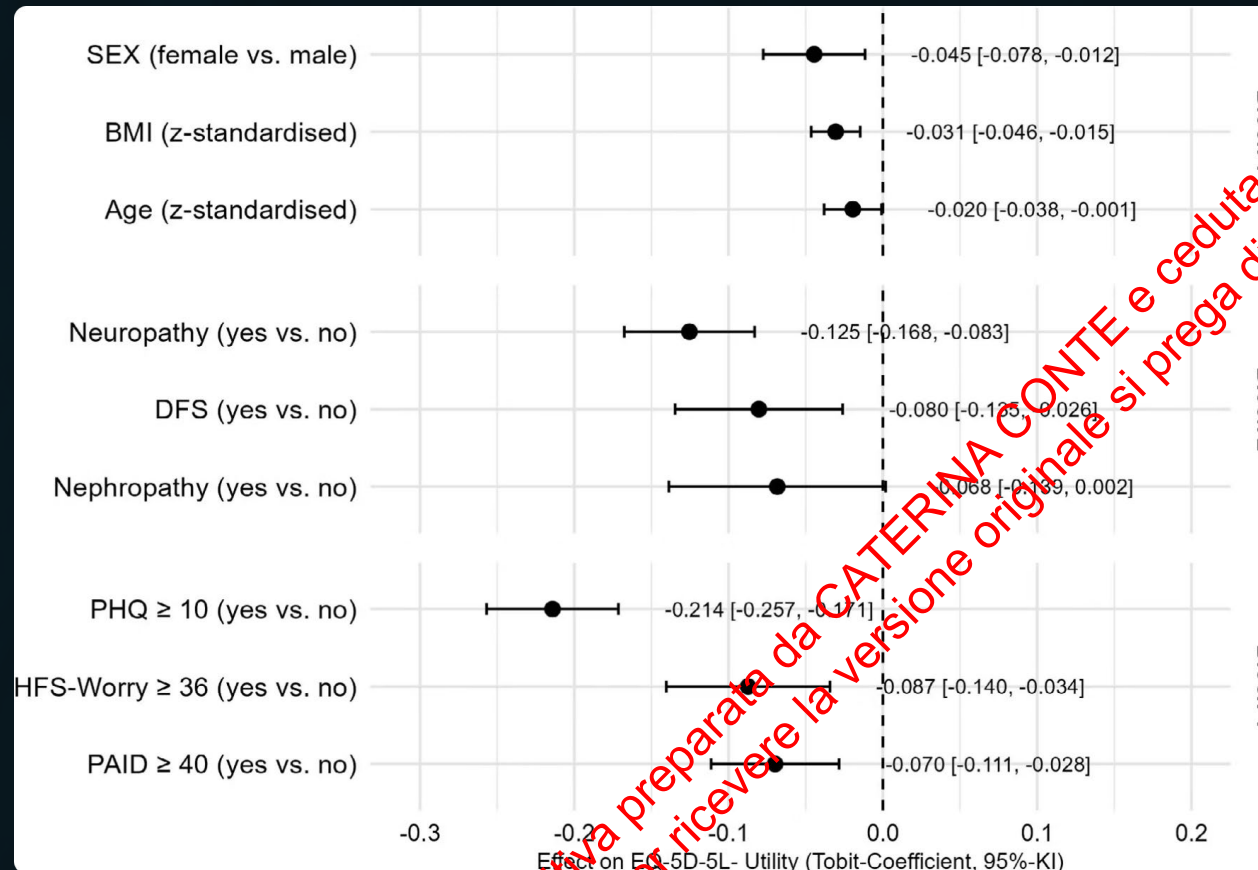
Obesità → depressione

Rischio obesità associato a depressione

La comorbidità psichiatrica peggiora l'aderenza terapeutica, il controllo glicemico e aumenta le complicanze del diabete.



# La salute mentale pesa più delle complicanze fisiche sulla QoL



-21,4%

Impatto della depressione (PHQ≥10) sul punteggio di utilità EQ-5D-5L.

I sintomi depressivi restano il predittore indipendente più forte di QoL peggiore — più di neuropatia, piede diabetico e nefropatia.



# Sarcopenia: la complicanza "invisibile" del diabete

2–3x

Più rapida la perdita di massa muscolare nelle persone con diabete rispetto alla popolazione generale.

• con BMI alto

La sarcopenia è sottodiagnosticata, soprattutto in presenza di adiposità eccessiva che può mascherare la perdita muscolare.

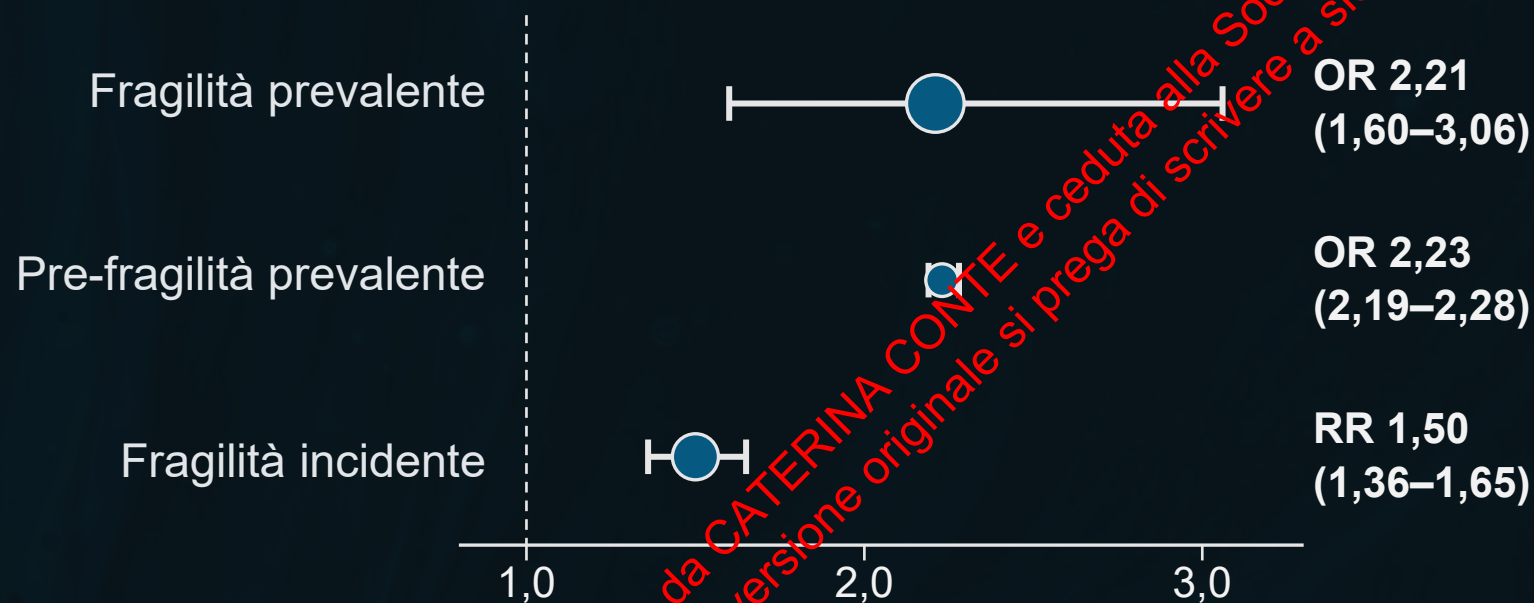
# Le conseguenze cliniche della sarcopenia nel DM2

**Rischio significativamente più elevato di mortalità per qualsiasi causa ed eventi cardiovascolari.** A questo si aggiungono: fragilità, disabilità, ricoveri e qualità di vita ridotta.





# Il legame bidirezionale diabete–fragilità



Il diabete è un fattore di rischio indipendente per la fragilità: più ampio è il campione di studi, più solida l'evidenza.

Si et al., Arch Gerontol Geriatr 2025;135:105880 — meta-analisi di 31 studi

# Il muscolo come organo metabolico



## Locomozione e autonomia

Garantisce la capacità di movimento e l'indipendenza funzionale nella vita quotidiana.



## Tessuto endocrino attivo

Funziona come organo metabolicamente attivo, secernendo miochine con effetti sistemici.



## Metabolismo glucidico

Principale sito di uptake del glucosio indotto da insulina.

Tarazona-Santabalbina et al., *Diabetes Res Clin Pract* . 2026 May 25:238:113326



Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Torniamo a Marco: una sarcopenia nascosta?

## BMI 32

L'adiposità può mascherare la perdita di massa muscolare: un BMI elevato non esclude la sarcopenia.

## Scale + passeggiate

Due segnali funzionali facili da trascurare in visita, ma indicativi di riduzione della capacità fisica.

## SARC-F

Il questionario di screening da somministrare ora: rapido, validato, applicabile in ambulatorio.

- ❏ Marco rientra nel profilo a rischio: diabete + BMI elevato + riduzione funzionale riferita. La sarcopenia resta invisibile se guardiamo solo all'HbA1c.

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)





Quindi: cosa  
dovremmo guardare,  
oltre il peso e  
l'HbA1c?

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

SEZIONE 2 / 6

# Il cambio di paradigma con le incretine

P

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it).





# Perdita di peso precoce, ampia, duratura

## → Riduzione del "food noise"

Le terapie incretiniche riducono il carico cognitivo legato al cibo, facilitando l'aderenza.

## → Perdita di peso duratura

Più sostenuta rispetto al solo intervento dietetico, con benefici metabolici diretti oltre al calo ponderale.

## → Implementazione precoce

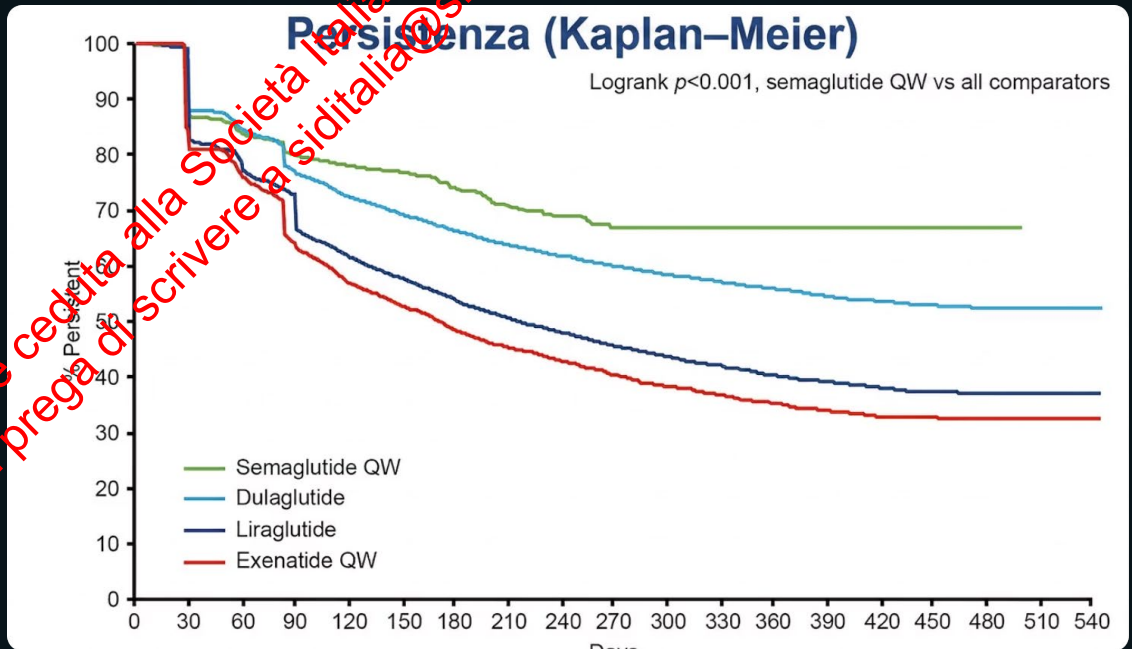
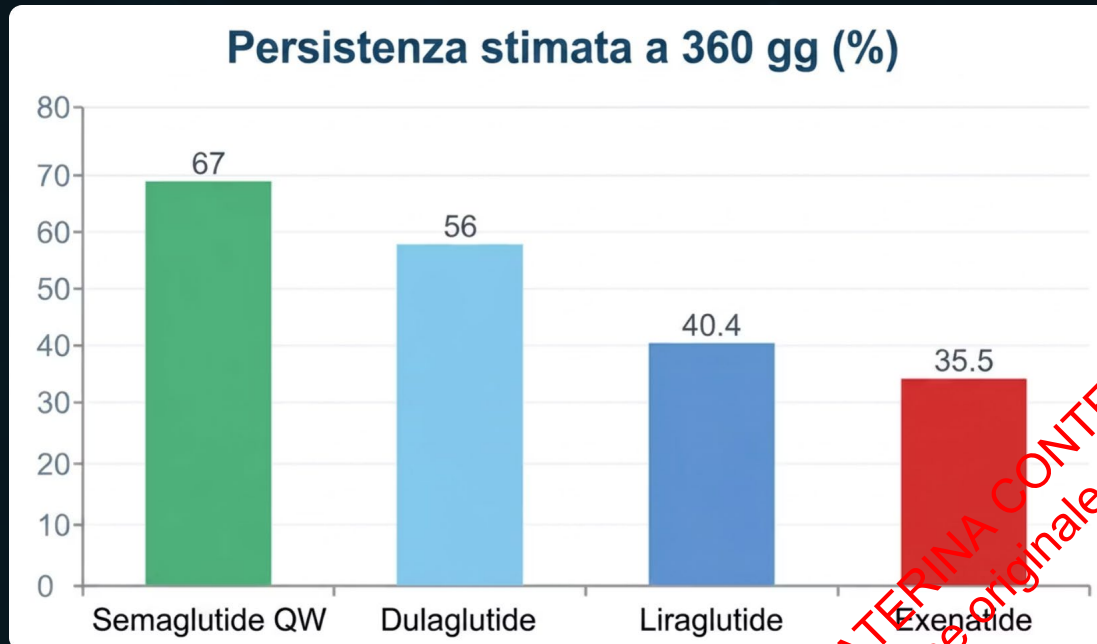
Se i costi non fossero un vincolo, l'uso precoce potrebbe ridurre il fabbisogno terapeutico a lungo termine.

Sattar & Buse, *Diabetes Care* 2026;49(5):695-705





# Dal trial alla pratica: la persistenza terapeutica



$p < .001$  — differenza statisticamente significativa tra molecole nella persistenza terapeutica.

I farmaci che i pazienti riescono a continuare nel tempo sono quelli che generano beneficio reale.

*Uzoigwe et al., Diabetes Ther 2021;12:1475-1489 (coorte USA, real-world)*

# I dati italiani real-world: SURE-Italy

-1.1%

HbA1c

Riduzione a 30 settimane

-4.2kg

Peso corporeo

Calo medio a fine studio

579

Pazienti arruolati

491 a fine studio

Esiti riferiti dai pazienti (PRO) migliorati dal basale a fine studio — nessun nuovo segnale di sicurezza.

*Napoli et al., Diabetes Obes Metab. 2023 Jun;25(6):1658-1667 (studio SURE-Italy, semaglutide once-weekly)*

SEZIONE 3 / 6

# Composizione corporea e funzione muscolare

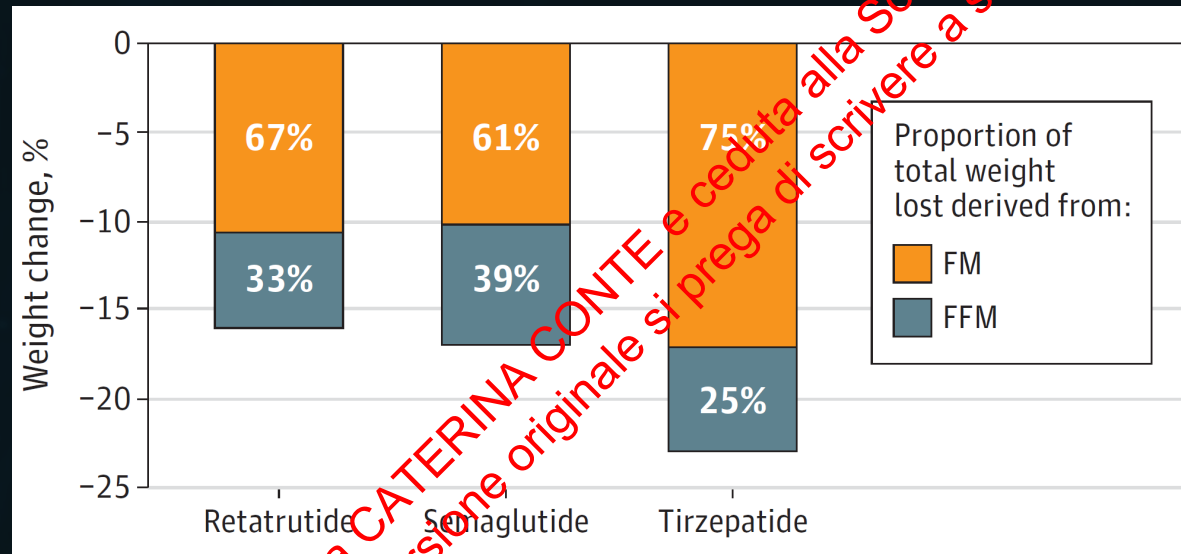
*Cosa succede al muscolo durante il calo ponderale*

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it).





# Quanto della perdita di peso indotta dai GLP-1-RA è attribuibile a massa magra?

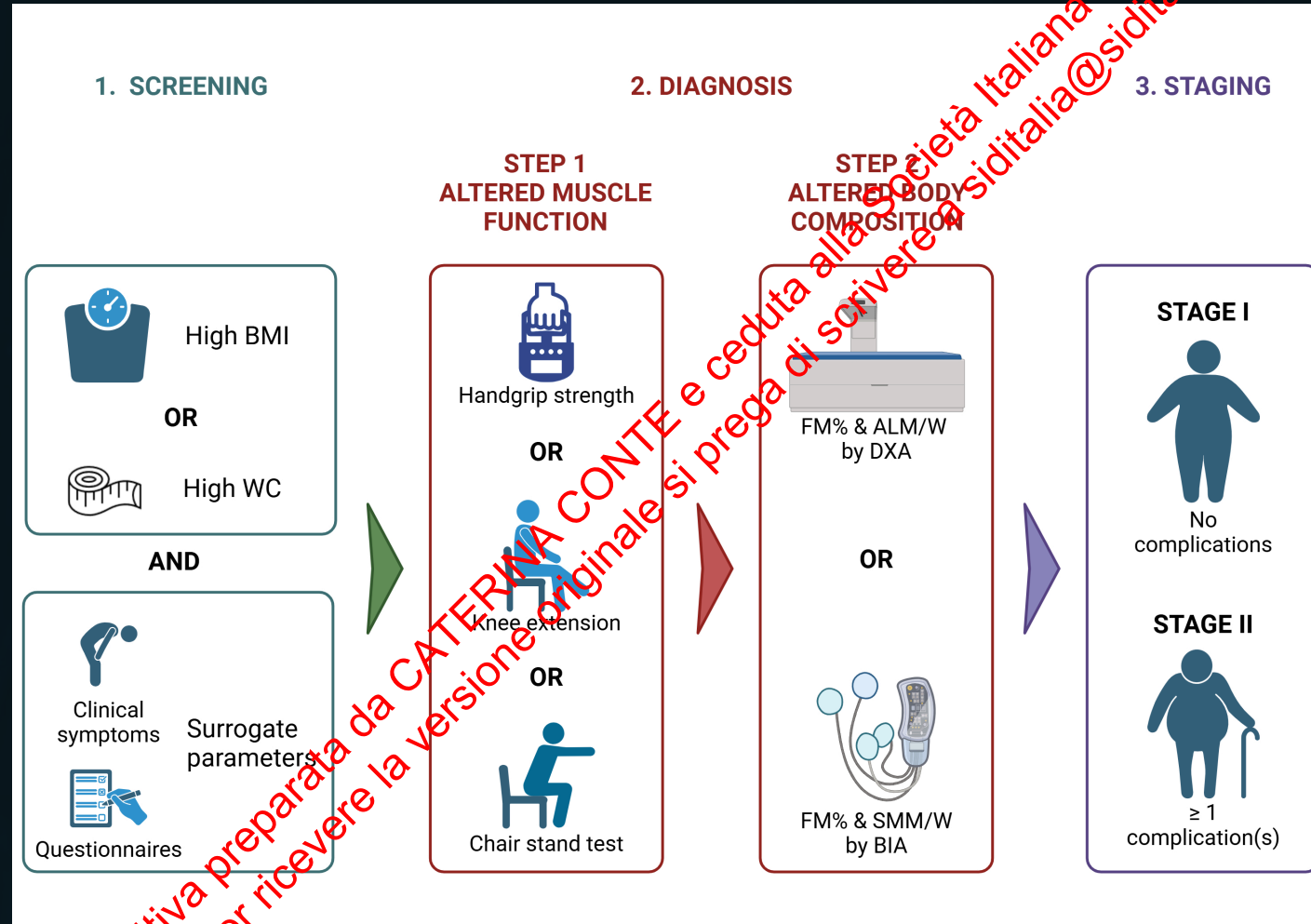


Una quota **fisiologicamente attesa**, simile a quella osservata con altri interventi di calo ponderale efficace. Del peso perso, il 25–40% è massa magra.

# Diagnosi di sarcopenia /obesità sarcopenica

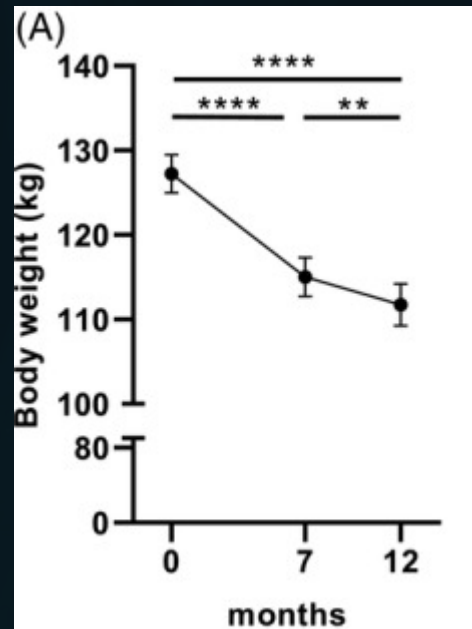
Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Diagnosi di sarcopenia /obesità sarcopenica





# SEMALEAN — la traiettoria nel tempo



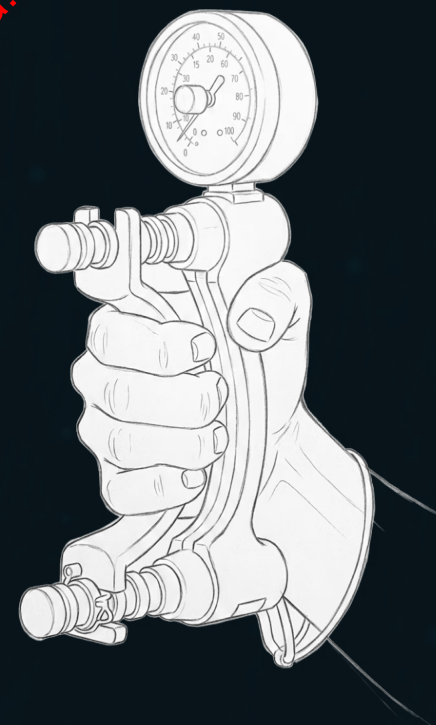
Il calo di massa magra si stabilizza dopo circa 7 mesi di trattamento.

# SEMALEAN — forza muscolare

## +4.5 kg

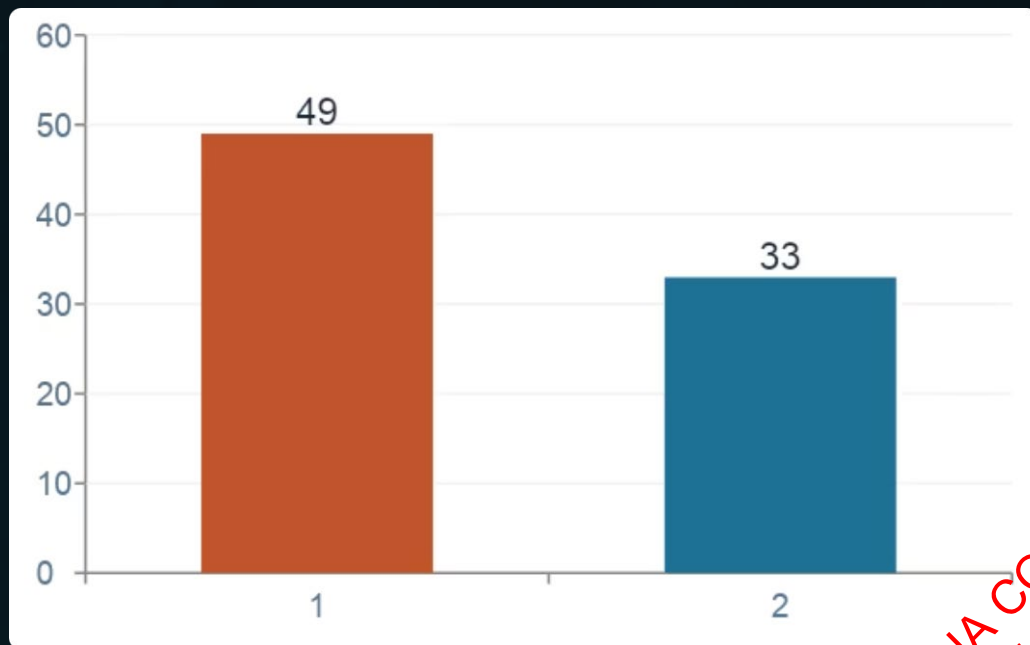
Incremento della forza di prensione (handgrip)

Nonostante la riduzione di massa magra, la forza muscolare è **aumentata**.



La forza muscolare funzionale può migliorare anche in presenza di riduzione della massa magra assoluta.

## SEMALEAN — obesità sarcopenica



49% → 33%

Riduzione della prevalenza di obesità sarcopenica a 12 mesi di trattamento con semaglutide.



# Il razionale biologico: dai modelli preclinici

## Modelli animali

Aumento della percentuale di massa magra e miglior composizione corporea con GLP-1-RA.

## Meccanismi biologici

Aumento dei fattori di crescita muscolare; riduzione di miostatina e fattori infiammatori.

Un quadro ancora preclinico, ma che apre a un possibile effetto non solo catabolico sul muscolo.

Chen et al., Clin Nutr . 2025 Dec;55:42-56



# Età e durata del trattamento

## Studi a breve–medio termine

Semaglutide e liraglutide in adulti con obesità: **forza di prensione preservata**, pur con riduzione della massa magra assoluta.

## Studi longitudinali in anziani con T2D

Uso prolungato di semaglutide: segnalata **riduzione della forza di prensione** e possibile rischio sarcopenia in questa popolazione.

Il profilo di rischio varia con l'età e la durata del trattamento: la sorveglianza muscolare è essenziale, soprattutto nell'anziano.

Prokopidis, Br J Pharmacol . 2026 Jan 23; doi: 10.1111/bph.70355

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Dalle evidenze alla pratica clinica

## ADA 2026 — Older Adults

Screening con questionario SARC-F · Apporto proteico adeguato · Resistance training per chi perde peso con GLP-1-RA.

## Tarazona-Santabalbina 2026

Algoritmo di consenso internazionale: screening, diagnosi, stadiazione e intervento nutrizionale e motorio integrato.





SEZIONE 4 / 6

# Capacità funzionale e cuore, oltre il controllo glicemico

*Benefici clinici indipendenti dall'HbA1c*

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Test del cammino dei 6 minuti

+20 m

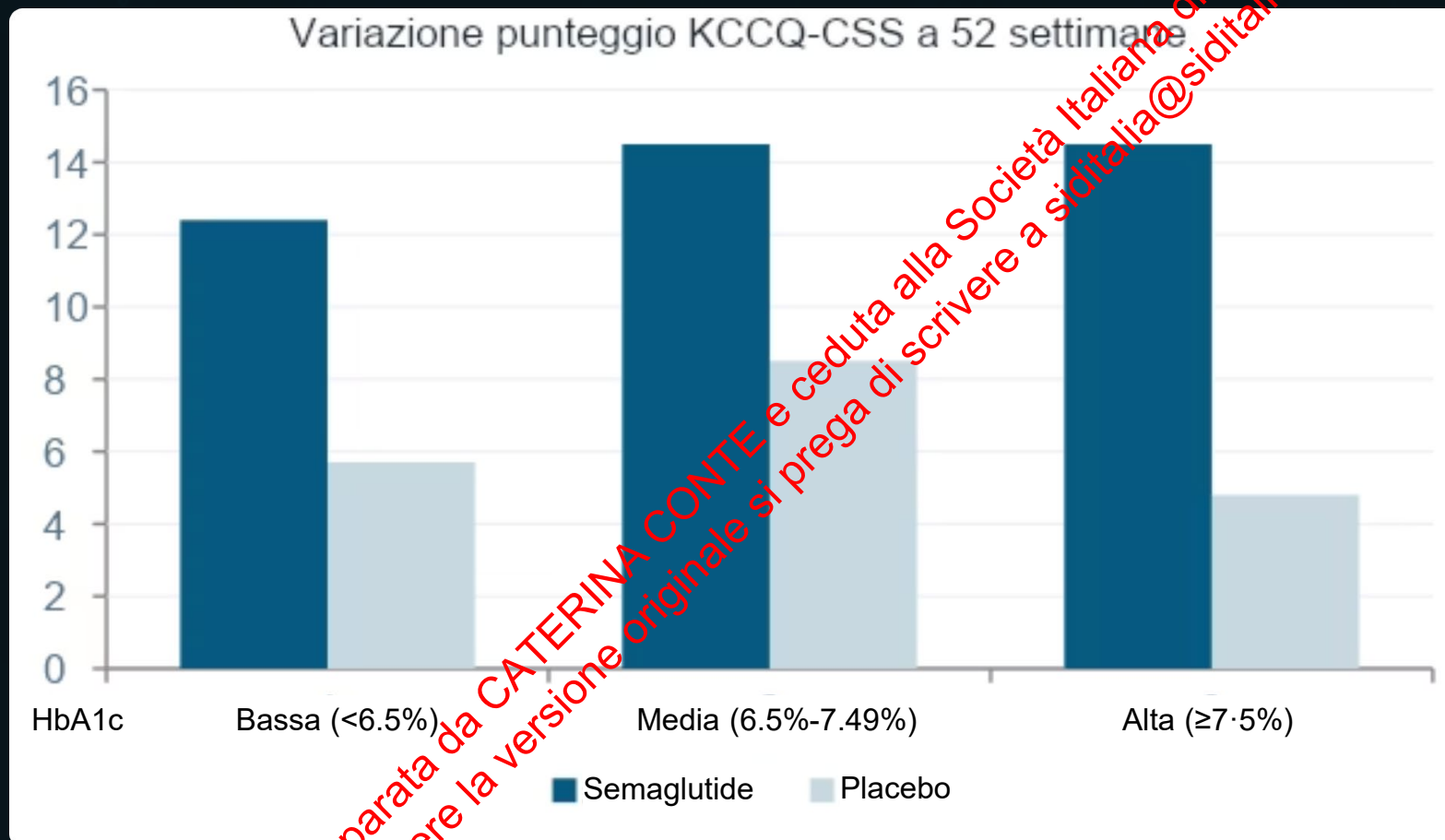
Distanza percorsa al test del cammino



Nel programma STEP-HFpEF + SUMMIT, semaglutide ha migliorato la capacità funzionale misurata con il 6-minute walking test.

Kosiborod MN, et al. *N Engl J Med*. 2023;389(12): 1069-1084; Packer M, et al. *N Engl J Med*. 2025;392(5): 427-437.

# Beneficio indipendente dal controllo glicemico



Il beneficio funzionale è coerente a tutti i livelli di HbA1c basale: non dipende dal controllo glicemico di partenza.





# Marco inizia un GLP-1-RA: cosa aspettarsi, oltre il peso?



Per Marco, il GLP-1-RA non è solo un farmaco ipoglicemizzante: punta a restituirgli le scale — e le passeggiate con la moglie.

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)



SEZIONE 5 / 6

# Salute mentale e qualità di vita come esito centrale

*L'evidenza su sicurezza psichiatrica e benessere*

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Sicurezza psichiatrica e comportamento alimentare

$P = .87$

Nessun aumento di eventi psichiatrici gravi rispetto al placebo.

$P = .94$

Nessun peggioramento dei sintomi depressivi.

$g = 0.32-0.35$

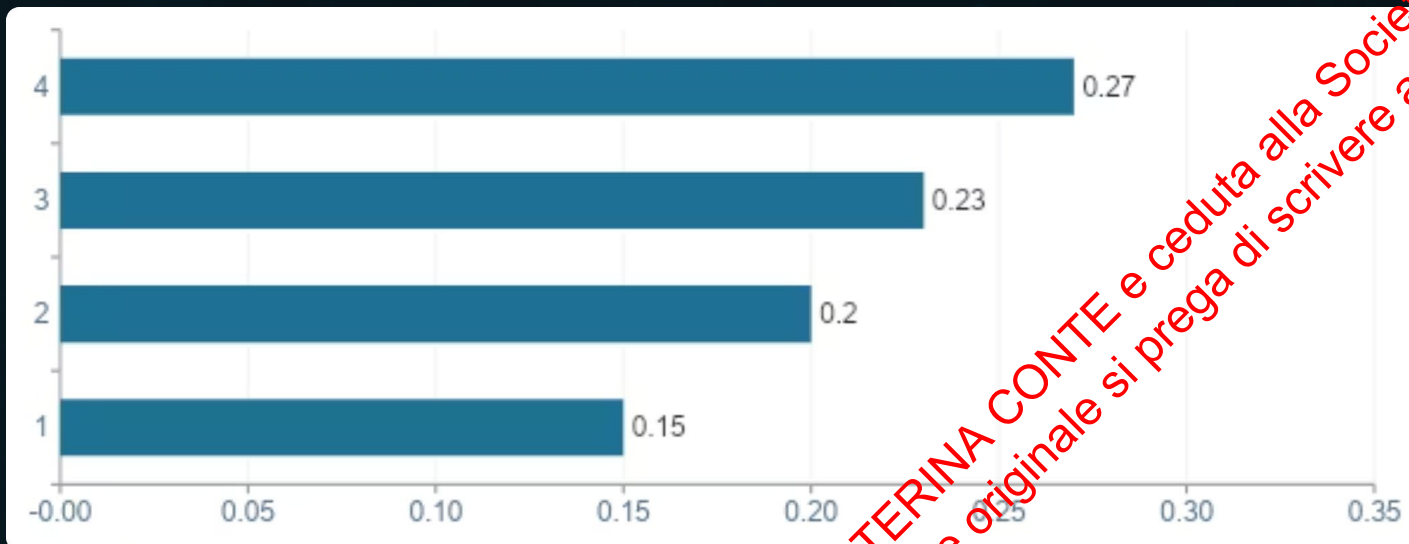
Miglior controllo alimentare: riduzione del restrained e emotional eating.

Meta-analisi su 80 RCT, n=107.860 pazienti: il profilo di sicurezza psichiatrica dei GLP-1-RA è solido.

Pierret et al., JAMA Psychiatry . 2025 Jul 1; 82(7):643-653



# Qualità di vita multidimensionale nei trial



Tutti i confronti  $p < .001$  vs placebo: i GLP-1-RA migliorano la qualità di vita in modo statisticamente significativo e clinicamente rilevante su più dimensioni.

Pierret et al., *JAMA Psychiatry*. 2025 Jul 1;82(7):643-653



# QoL e funzione fisica: il legame

Nei programmi **SURMOUNT-1** e **SURMOUNT-5**, il miglioramento della qualità di vita è risultato strettamente legato al miglioramento della **funzione fisica** — non solo al calo ponderale in sé.

Questo dato suggerisce che recuperare capacità funzionale è un mediatore chiave del benessere percepito dal paziente.

Shukla A, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2026 Jan;28(1):452-462



Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# La conferma nel mondo reale: studio SEVERAL

0.71 → 0.79

EQ-5D

Indice di utilità,  $p < .001$

58 → 65

EQ-VAS

Scala visiva analogica,  $p = .007$

n=135

Pazienti

44 settimane, 13 centri in Spagna

Componente fisica SF-12 migliorata. Beneficio maggiore in chi raggiunge un calo ponderale  $\geq 5\%$ .

Seijas-Amigo et al., Clin Ther . 2026 Jul;48(7):596-603 (studio SEVERAL)

Diapositiva preparata da CRISTINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# A 6 mesi: la valutazione PROM di Marco

WHO-5: 44 → 68

Benessere psicologico  
significativamente migliorato.

DDS: 2.4 → 1.9

Minor distress diabete-specifico: il  
diabete "pesa" meno sulla quotidianità  
(moderato → basso).

PHQ-9: 11 → 5

Sintomi depressivi: da lievi a minimi.



Le misure che "non vediamo" in cartella sono spesso quelle che il paziente sente di più.

Diapositiva preparata da CATERINA CONTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale sopra di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

SEZIONE 6 / 6

# Sintesi

*I messaggi da portare a casa*

Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)





# Marco, 6 mesi dopo

## Controllo glicemico

HbA1c 6.8% — stesso buon controllo glicemico di partenza.

## Composizione corporea

Peso -6 kg; forza muscolare preservata nonostante il calo ponderale.

## Vita quotidiana

Tornato a fare trekking con la moglie nei fine settimana.

## Benessere psicologico

WHO-5, DDS e PHQ-9 tutti migliorati rispetto al basale.

**Stessa HbA1c di partenza. Una persona diversa.**



Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Messaggi chiave

- 1 **Peso e HbA1c sono necessari, ma non sufficienti**

La cura del paziente con T2DM richiede di guardare oltre i parametri metabolici tradizionali.

- 3 **Attenzione alla sarcopenia, soprattutto nell'anziano**

Screening con SARC-F, apporto proteico adeguato e resistance training sono raccomandati.

- 2 **Monitorare composizione corporea e funzione, non solo il peso**

La massa muscolare e la capacità funzionale sono esiti clinicamente rilevanti da misurare.

- 4 **I benefici funzionali e psicologici sono reali e misurabili**

QoL, funzione fisica e salute mentale migliorano con i GLP-1-RA: vanno cercati e documentati.

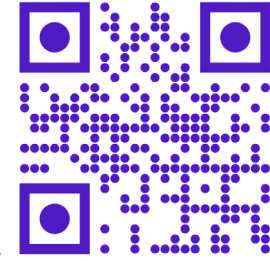
Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Grazie



*Caterina Conte, MD, PhD*  
*San Raffaele Roma University, Rome*  
*IRCCS MultiMedica, Milan*  
*Italy*

*caterina.conte@multimedica.it*



*Let's connect!*



Diapositiva preparata da CATERINA CONTE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)