REVISIÓN

Farmacoterapia de la diabetes mellitus tipo 2: impacto sobre la masa, la calidad y la función del músculo esquelético. Revisión narrativa crítica

Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: impact on skeletal muscle mass, quality, and function. A critical narrative review

Martín Rodríguez

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con deterioro progresivo del músculo esquelético a través de mecanismos que incluyen resistencia a la insulina, hiperglucemia crónica, inflamación de bajo grado, disfunción mitocondrial, infiltración de grasa intramuscular, sedentarismo y comorbilidades. En este contexto, resulta relevante analizar si los fármacos utilizados para su tratamiento pueden modificar la masa, la calidad o la función muscular. Esta revisión sintetiza la evidencia actual sobre los efectos de las principales clases farmacológicas empleadas en la DM2 sobre el músculo esquelético, diferenciando entre los cambios de composición corporal y los desenlaces funcionales como la fuerza, la velocidad de marcha, la fragilidad o el rendimiento físico. La revisión se apoya, además, en el cambio conceptual de la sarcopenia, desde un modelo centrado en la masa muscular hacia un enfoque funcional, representado por el *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2* (EWGSOP2) y el *Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium* (SDOC).

La evidencia sugiere efectos diferenciales según la clase terapéutica. La metformina muestra un perfil globalmente neutro, aunque existen interrogantes sobre su posible interferencia con vías anabólicas y adaptaciones al ejercicio en determinados contextos. Las sulfonilureas y la insulina pueden aumentar el peso corporal, pero no necesariamente mejorar la calidad muscular, y agregan un riesgo funcional indirecto por hipoglucemia. Las tiazolidinedionas podrían mejorar la sensibilidad insulínica muscular; sin embargo, su uso está limitado por la aparición de edema, aumento de peso, fracturas e insuficiencia cardíaca. Los inhibidores de DPP-4 parecen funcionalmente neutros. Los inhibidores de SGLT2 reducen el peso y la masa grasa, con pequeñas reducciones de la masa muscular que requieren vigilancia en adultos mayores o frágiles. Por último, los agonistas del receptor de GLP-1 y la tirzepatida inducen pérdidas ponderales importantes, predominantemente de masa grasa, pero pueden asociarse a reducción absoluta de la masa magra; por ello, su impacto debe interpretarse junto con la calidad muscular, la función física y el contexto clínico.

En conjunto, la prescripción farmacológica en DM2 debería incorporar una mirada muscular funcional. Más que evitar fármacos por su efecto sobre la masa magra, el objetivo debe ser acompañar las terapias modernas con una evaluación funcional, una adecuada ingesta proteica y el entrenamiento de fuerza.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2; sarcopenia; músculo esquelético.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (210-221)

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is associated with progressive skeletal muscle impairment through several mechanisms, including insulin resistance, chronic hyperglycemia, low-grade inflammation, mitochondrial dysfunction, intramuscular fat infiltration, physical inactivity, and comorbid conditions. In this context, it is clinically relevant to assess whether glucose-lowering pharmacotherapy may influence skeletal muscle mass, quality, or function. This review summarizes current evidence on the effects of the main drug classes used for the treatment of type 2 diabetes on skeletal muscle, distinguishing changes in body composition from functional outcomes such as muscle strength, gait speed, frailty, and physical performance. The review also incorporates the evolving concept of sarcopenia, from a mass-centered model to a functional approach, as reflected by EWGSOP2 and the Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium.

Available evidence suggests class-specific effects. Metformin appears largely neutral overall, although concerns remain regarding its potential interference with anabolic signaling and exercise-induced adaptations in selected contexts. Sulfonylureas and insulin may increase body weight but do not necessarily improve muscle quality and may indirectly impair function through hypoglycemia-related falls, fear of movement, or reduced physical activity. Thiazolidinediones may improve muscle insulin sensitivity, but their use is limited by weight gain, edema, fractures, and heart failure risk. DPP-4 inhibitors seem functionally neutral. SGLT2 inhibitors reduce body weight and fat mass, with small reductions in muscle mass that warrant monitoring in older or frail individuals. GLP-1 receptor agonists and tirzepatide induce substantial weight loss, mainly through fat mass reduction, but may also reduce absolute lean mass; therefore, their muscle impact should be interpreted in relation to muscle quality, physical function, and clinical context.

Overall, pharmacological treatment of type 2 diabetes should include a functional muscle perspective. Rather than avoiding therapies solely because of their effects on lean mass, modern glucose-lowering and weight-reducing treatments should be accompanied by functional assessment, adequate protein intake, and structured resistance exercise to preserve skeletal muscle health.

Key words: *obesity; diabetes mellitus type 2; sweetening agents.*

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (210-221)

Exprofesor Titular de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Director del Instituto de Clínica Médica y Diabetes (Clindiab), Mendoza, Argentina

Contacto del autor: Martín Rodríguez
E-mail: clindiab@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 18/5/2026
Fecha de trabajo aceptado: 30/6/2026

Conflictos de interés: el autor declara que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica cuyo impacto excede ampliamente el control glucémico. Además de sus complicaciones microvasculares, macrovasculares y cardiorrenales, la DM2 se asocia con alteraciones progresivas del músculo esquelético, incluyendo reducción de la masa muscular, deterioro de la calidad muscular, infiltración grasa, menor fuerza y disminución del rendimiento físico. Estos cambios adquieren especial relevancia en adultos mayores, personas con obesidad sarcopénica, fragilidad, sedentarismo o comorbilidades crónicas, en quienes la pérdida de función muscular puede traducirse en mayor riesgo de caídas, discapacidad, dependencia y peor calidad de vida.

En los últimos años, el concepto de sarcopenia ha evolucionado desde una definición centrada casi exclusivamente en la cantidad de masa muscular hacia un enfoque funcional, en el que la fuerza, la velocidad de la marcha y el desempeño físico tienen mayor valor clínico. Este cambio conceptual obliga a interpretar con cautela los efectos de las intervenciones terapéuticas sobre la composición corporal: una reducción de masa magra no equivale necesariamente a sarcopenia si se preserva o mejora la función, mientras que una masa muscular aparentemente conservada puede coexistir con debilidad, infiltración grasa y bajo rendimiento físico.

En este contexto, resulta pertinente revisar si los fármacos utilizados para el tratamiento de la DM2 pueden influir sobre la masa, la calidad y la función del músculo esquelético. Esta pregunta cobra mayor importancia ante el uso creciente de terapias con efectos ponderales significativos, como los inhibidores de SGLT2, los agonistas del receptor de GLP-1 y la tirzepatida, pero también incluye a fármacos clásicos como metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP-4 e insulina.

La presente revisión narrativa crítica analiza la evidencia disponible sobre el impacto muscular de estas clases farmacológicas, diferenciando los cambios de composición corporal de los desenlaces funcionales clínicamente relevantes.

Metodología de búsqueda y selección de la literatura

Se realizó una revisión narrativa crítica, no sistemática, orientada a sintetizar la evidencia clínica sobre el impacto de las principales clases farmacológicas utilizadas en la DM2 sobre la masa, la calidad y la función del músculo esquelético. La búsqueda se efectuó en PubMed/MEDLINE, Google Scholar, y se complementó con artículos identificados por búsqueda manual. Se consideraron publicaciones en inglés y español disponibles hasta junio de 2026.

Los términos utilizados incluyeron combinaciones de: "*type 2 diabetes*", "*glucose-lowering drugs*", "*antidiabetic drugs*", "*metformin*", "*sulfonylureas*", "*thiazolidinediones*", "*DPP-4 inhibitors*", "*SGLT2 inhibitors*", "*GLP-1 receptor agonists*", "*tirzepatide*", "*insulin*", "*sarcopenia*", "*skeletal muscle*", "*muscle mass*", "*lean mass*", "*muscle strength*", "*handgrip strength*", "*gait speed*", "*physical performance*" y "*frailty*". Se priorizaron consensos diagnósticos, revisiones narrativas o sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios con desenlaces de composición corporal o función física. Para la farmacovigilancia, se incorporó el análisis de VigiBase, interpretándolo como señal de desproporcionalidad y no como prueba causal. Se excluyeron estudios centrados exclusivamente en DM1, modelos animales sin correlato clínico directo, fármacos no utilizados en la práctica diabetológica habitual o desenlaces óseos sin información muscular. Dado el carácter narrativo de la revisión, no se realizó metaanálisis ni evaluación formal del riesgo de sesgo, por lo que las conclusiones deben interpretarse como síntesis crítica y no como recomendación de guía clínica[9,21-23].

Definición de sarcopenia y sarcopenia funcional: de las clasificaciones clásicas al enfoque del SDOC y los criterios del EWGSOP2

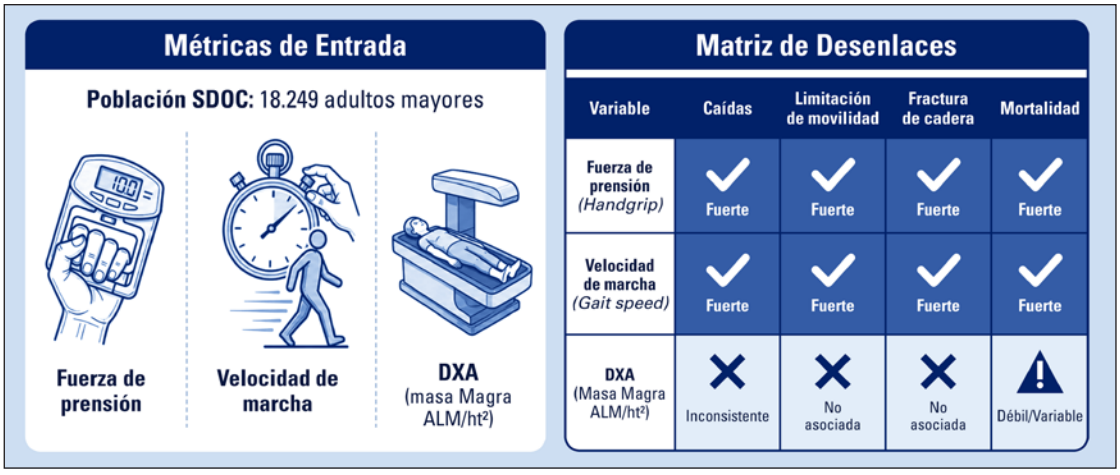
La sarcopenia se define como un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de masa muscular esquelética, con consecuencias adversas sobre la fuerza, la función física

y el riesgo de eventos clínicos como caídas, discapacidad y mortalidad. Las primeras definiciones, como las propuestas por Baumgartner[1] y por el *International Working Group on Sarcopenia (IWGS)*[2], se centraban casi exclusivamente en la reducción de la masa muscular, medida como la masa magra apendicular ajustada por talla (ALM/ht^2), suponiendo que la cantidad de músculo era el determinante principal de la función. Sin embargo, esta visión resultó incompleta, ya que múltiples estudios demostraron que la masa muscular *per se* no se correlaciona de manera consistente con la fuerza ni con los desenlaces clínicos relevantes.

Consensos posteriores, en particular el del *European Working Group on Sarcopenia in Older People* en su versión original[3] y su actualización (EWGSOP2)[4], introdujeron un cambio conceptual relevante al jerarquizar la fuerza muscular como el componente primario del diagnóstico. Según el EWGSOP2, la sarcopenia se diagnostica en tres etapas: se considera "sarcopenia probable" ante la presencia de baja fuerza muscular; el diagnóstico se confirma cuando se agrega baja cantidad o calidad muscular; y se define como "sarcopenia severa" cuando coexiste además bajo rendimiento físico. Los puntos de corte para sarcopenia incluyen una fuerza de prensión manual <27 kg en varones y <16 kg en mujeres, o bien una prueba de cinco levantamientos de la silla >15 segundos; masa muscular baja definida por ALM/ht² <7,0 kg/m² en varones y <5,5 kg/m² en mujeres; y bajo rendimiento físico definido por una velocidad de la marcha <0,8 m/s o una puntuación ≤8 en la *Short Physical Performance Battery* (SPPB), una batería breve de rendimiento físico de los miembros inferiores que evalúa tres dominios: equilibrio, velocidad de la marcha y capacidad para levantarse de una silla. Cada dominio se puntúa de 0 a 4, por lo que el puntaje total varía de 0 a 12. El *Timed up and go* se considera alterado con un tiempo ≥20 segundos (el paciente comienza sentado en una silla; se le pide que se levante, camine 3 metros, gire, regrese a la silla y vuelva a sentarse), al igual que el test de marcha de 400 metros (cuando no completa la prueba o tarda ≥6 minutos). Este enfoque consolidó la idea de que la sarcopenia es un trastorno funcional del músculo, donde la debilidad (dinapenia) y la limitación funcional adquieren mayor relevancia clínica que la masa muscular aislada.

Recientemente, el *Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium* (SDOC)[5-7] propuso una redefinición basada estrictamente en la evidencia de asociación con desenlaces clínicos relevantes. A partir del análisis de cohortes prospectivas, el SDOC demostró que la debilidad muscular, medida por la fuerza de prensión manual, y la lentitud de la marcha son los predictores más robustos de eventos adversos, mientras que la masa magra evaluada por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) no mostró una asociación consistente con caídas, limitación de movilidad, fractura de cadera o mortalidad. En consecuencia, el SDOC definió la sarcopenia como la presencia de debilidad muscular (fuerza de prensión <35,5 kg en hombres y <20 kg en mujeres) y lentitud de la marcha (velocidad <0,8 m/s), independientemente de la masa muscular. Este enfoque representa un cambio paradigmático, desplazando el eje desde la cantidad de músculo hacia su función y simplificando la evaluación clínica mediante herramientas accesibles y de bajo costo (Figura 1).

En síntesis, la evolución de las definiciones de sarcopenia refleja una transición desde un modelo estructural hacia uno funcional (sarcopenia funcional). Mientras las clasificaciones clásicas priorizaban la masa muscular, los consensos modernos -especialmente el EWGSOP2[4] y el SDOC[5-7]- enfatizan la fuerza y el rendimiento físico como determinantes clave del riesgo clínico. Este cambio conceptual resulta particularmente relevante en el contexto de la DM2, donde múltiples factores pueden afectar no solo la cantidad, sino también la calidad y la función del músculo.



Adaptada de referencia[5].

Figura 1: Asociación de fuerza de prensión <35,5 kg en varones y <20 kg en mujeres, velocidad de marcha <0,8 m/s y masa magra apendicular por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), con caídas, limitación de la movilidad, fractura de cadera y mortalidad.

Efecto de los fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 sobre el músculo esquelético

La DM2 constituye por sí misma un estado de riesgo para el deterioro muscular. La resistencia a la insulina, la hiperglucemia crónica, la inflamación de bajo grado, la disfunción mitocondrial, la infiltración grasa intramuscular y la reducción de la actividad física contribuyen a la pérdida progresiva de la calidad, la fuerza y el rendimiento muscular. Por ello, el análisis del efecto de los fármacos para el tratamiento de la DM2 sobre el músculo debe diferenciar entre cambios de composición corporal (peso total, masa grasa y masa libre de grasa) y desenlaces verdaderamente funcionales (como fuerza de prensión, velocidad de marcha, capacidad de levantarse de una silla, caídas o fragilidad). Esto es fundamental porque una reducción de la masa magra durante el descenso ponderal no implica necesariamente sarcopenia funcional si se preserva la fuerza; sin embargo, en pacientes añosos, frágiles, sedentarios o con baja reserva muscular, esa pérdida puede adquirir relevancia clínica[9].

Un aporte reciente proviene del análisis de farmacovigilancia de Ueta et al., que utilizó VigiBase, la base mundial de reportes individuales de seguridad de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mantenida por el *Uppsala Monitoring Centre*. El estudio analizó 41.551.306 reportes de eventos adversos registrados entre 1968 y septiembre de 2025, de los cuales 2.095.847 correspondían a medicación antidiabética, y calculó el *reporting odds ratio* (ROR) para eventos vinculados a cuatro categorías: atrofia muscular, sarcopenia, debilidad muscular y declinación de la función motora. Estos desenlaces no fueron definidos mediante criterios clínicos de sarcopenia como el EWGSOP2 o el SDOC, sino a partir de términos de eventos adversos codificados en el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) dentro de VigiBase. MedDRA es el vocabulario utilizado por agencias regulatorias y bases de farmacovigilancia, como VigiBase, para clasificar eventos adversos, síntomas y diagnósticos reportados. Por ejemplo, un reporte como el "paciente refiere debilidad en las piernas y dificultad para caminar desde que inició metformina" puede codificarse con términos MedDRA como debilidad muscular, trastorno de la marcha o disminución de la movilidad, dentro de una estructura jerárquica. Por lo tanto, deben interpretarse como señales de farmacovigilancia basadas en reportes espontáneos y no como diagnósticos clínicos confirmados por medición de masa muscular, fuerza o rendimiento físico[8].

El ROR es una medida estadística utilizada en farmacovigilancia para detectar señales de seguridad asociadas a medicamentos. Permite comparar la frecuencia de un evento adverso específico reportado para un medicamento de interés frente a la frecuencia de ese mismo evento con otros medicamentos. Utiliza cuatro variables: a) reportes que mencionan el evento adverso con el medicamento de interés; b) reportes que no mencionan el evento adverso con el medicamento de interés; c) reportes que mencionan el evento adverso con otros medicamentos; d) reportes que no mencionan el evento adverso con otros medicamentos. La fórmula es: ROR = (a/b)/(c/d). Los datos individua-

les de VigiBase no se muestran ya que no son de acceso público; los autores aclaran que se usaron solo para el cálculo con permiso del *Uppsala Monitoring Centre*. Un ejemplo numérico hipotético de debilidad muscular con metformina, para la cual el estudio presentó un ROR de 1,6, es el siguiente:

	Debilidad muscular	Otros eventos
Metformina	160	840
Otros medicamentos	1000	8400

Odds de debilidad muscular con metformina: a/b = 160/840 = 0,190.
Odds de debilidad muscular con otros medicamentos:
c/d = 1.000/8.400 = 0,119.
ROR = (a/b)/(c/d) = 0,190/0,119 = 1,6.

Un ROR mayor a 1 sugiere que el evento adverso se reporta con mayor frecuencia para el medicamento de interés en comparación con otros, lo que indicaría señal de seguridad. Sin embargo, como todo estudio de farmacovigilancia, detecta señales de desproporcionalidad y no permite inferir causalidad; además, puede estar influido por la edad, la duración de la DM, las comorbilidades, la fragilidad, los cambios de peso, el sesgo de notificación y la ausencia de datos clínicos detallados. Aun así, resulta útil para generar hipótesis e incorporar vigilancia en la práctica clínica[8].

Metformina

La metformina ha sido históricamente la droga de primera línea en DM2 por su eficacia, bajo costo, seguridad y perfil neutro o modestamente reductor de peso. Desde el punto de vista muscular, su efecto es complejo. Por un lado, al mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la glucotoxicidad podría favorecer indirectamente un ambiente metabólico menos catabólico. Además, la activación de la AMPK ha sido vinculada experimentalmente con efectos beneficiosos sobre el metabolismo energético y la autofagia muscular. Sin embargo, el impacto clínico de la metformina sobre la masa y la función muscular no es uniformemente favorable. Algunos estudios sugieren neutralidad sobre la masa magra, mientras que otros describen menor ganancia de masa o fuerza en entrenamientos de resistencia, lo que ha llevado a discutir si la activación crónica de la AMPK podría interferir parcialmente con vías anabólicas como mTOR. En la práctica, probablemente la metformina no deba considerarse una droga sarcopénica, pero tampoco claramente anabólica. Su eventual impacto negativo podría ser más relevante en pacientes añosos, con baja ingesta proteica, síntomas gastrointestinales, déficit de vitamina B12 o fragilidad previa[9,21-23].

En VigiBase, las biguanidas no mostraron una señal para atrofia muscular ni para sarcopenia; en cambio, sí mostraron una señal para debilidad muscular (ROR 1,6) y para declinación de la función motora (ROR 1,7). Además, los eventos musculares se asociaron con frecuencia a náuseas/vómitos y disminución del apetito, lo que sugiere que parte del riesgo podría estar mediado por menor ingesta, pérdida ponderal no planificada o fragilidad, más que por un efecto miotóxico directo[8].

Metformina, ejercicio aeróbico y señalización mTORC1

Aunque el ejercicio aeróbico puede inducir una activación transitoria del mTORC1 durante la recuperación, su señalización muscular predominante se orienta hacia la adaptación oxidativa mediada por AMPK, CaMK, p38 MAPK y PGC-1α. A diferencia del entrenamiento de fuerza, que activa de manera más directa la vía IGF-1/PI3K/Akt/mTORC1 y favorece la síntesis proteica miofibrilar, el ejercicio aeróbico de alto volumen o realizado en contexto de déficit energético puede activar la AMPK en forma suficiente para modular negativamente mTORC1 (Figura 2). Por ello, en pacientes con baja reserva muscular, pérdida ponderal rápida o tratamiento farmacológico que reduzca el apetito o el peso corporal, el ejercicio aeróbico debería complementarse con entrenamiento de fuerza y adecuada ingesta proteica para preservar trofismo, fuerza y función muscular. El ensayo MASTERS de Walton et al.[12] mostró que, en adultos ≥65 años sometidos a entrenamiento de fuerza, el grupo placebo ganó más masa magra, masa muscular del muslo, área y densidad musculares que el grupo metformina. Además, la metformina aumentó la señalización AMPK y mostró una tendencia a atenuar la señalización mTORC1 inducida por el entrenamiento.

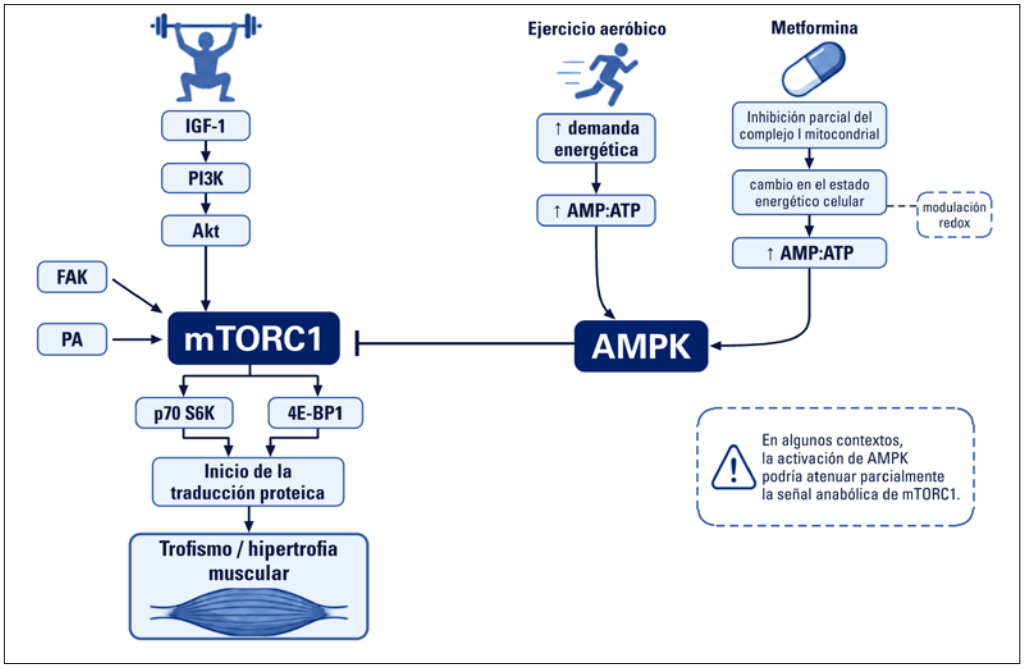


Figura 2: La metformina y el ejercicio aeróbico activan la AMPK, lo que puede inhibir la vía mTORC1 y, en determinados contextos, atenuar las señales anabólicas implicadas en el trofismo muscular.

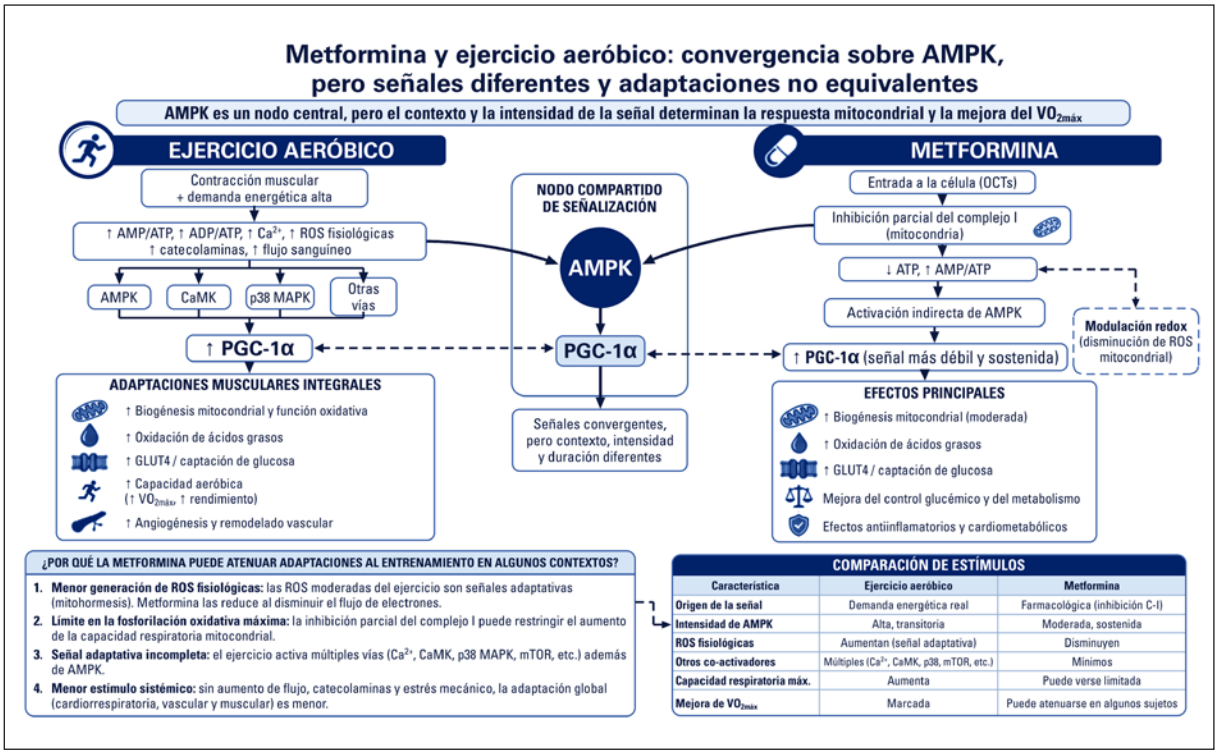
Metformina, ejercicio aeróbico y aptitud cardiorrespiratoria (VO_2máx)

Más allá del probable efecto de la metformina sobre el trofismo muscular, también se ha planteado que podría influir sobre la adaptación muscular al ejercicio aeróbico. La aparente paradoja es que tanto el ejercicio aeróbico como la metformina pueden activar la AMPK, una quinasa central del metabolismo energético muscular. Sin embargo, la activación de la AMPK no equivale por sí sola a la adaptación al entrenamiento. Durante el ejercicio, la AMPK se activa de manera aguda y pulsátil como parte de una respuesta fisiológica integrada que incluye contracción muscular, aumento de calcio intracelular, activación de CaMK y p38 MAPK, producción transitoria de especies reactivas de oxígeno (ROS) fisiológicas, aumento del flujo sanguíneo, estímulo vascular, catecolaminas y elevada demanda cardiorrespiratoria. En ese contexto, la AMPK contribuye a activar PGC-1α y a promover la biogénesis mitocondrial, el aumento de enzimas oxidativas, la angiogénesis, la mayor captación de glucosa y la mejora del VO_2máx.

Metformina, en cambio, activa la AMPK de una manera farmacológica y menos integrada, principalmente por inhibición parcial del complejo I mitocondrial, con descenso relativo de ATP, aumento del cociente AMP/ATP y cambios en el estado redox celular. En pacientes con DM2 se ha demostrado que la metformina aumenta la actividad de la AMPK en el músculo esquelético, asociándose con mayor disposición de glucosa y mayor contenido de glucógeno muscular[12]. Pero esta activación no reproduce toda la complejidad del ejercicio: no genera por sí sola contracción muscular, estrés mecánico, aumento del flujo sanguíneo, adaptación cardiovascular ni la misma señal hormética redox (hormesis: estímulo leve o moderado de estrés que induce una respuesta adaptativa beneficiosa). Además, al inhibir parcialmente el complejo I, la metformina podría limitar en algunos contextos la capacidad respiratoria mitocondrial máxima o atenuar las ROS fisiológicas que actúan como señales adaptativas durante el entrenamiento.

Por ello, no habría una "competencia" directa entre la metformina y el ejercicio por AMPK, sino una diferencia de contexto, intensidad, duración y consecuencias biológicas de la señal. En algunos estudios, esta interacción se ha asociado con una atenuación de las adaptaciones inducidas por el entrenamiento aeróbico, incluyendo menor aumento del VO_2máx o *fitness* cardiorrespiratorio, menor incremento de la sensibilidad a la insulina y menor respuesta mitocondrial[14]. Sin embargo, otros estudios no demostraron una inhibición significativa de la activación muscular de la AMPK ni de la respiración mitocondrial inducida por el ejercicio, por lo que la evidencia debe considerarse heterogénea[15].

En términos clínicos, la metformina no debería interpretarse como una droga "anti-ejercicio"; probablemente sus beneficios metabólicos sean ampliamente favorables en personas con DM2, obesidad o insulinorresistencia. No obstante, en adultos mayores, deportistas o pacientes en quienes el objetivo principal sea maximizar la mejora del VO_2máx y la adaptación muscular al entrenamiento, es razonable considerar que podría atenuar la magnitud de la respuesta aeróbica (Figura 3).



El ejercicio aeróbico activa la AMPK de manera aguda y pulsátil junto con otras señales contráctiles, como CaMK, p38 MAPK y especies reactivas de oxígeno fisiológicas, favoreciendo la activación de PGC-1α, la biogénesis mitocondrial y la mejora del VO_2máx. La metformina activa la AMPK de forma indirecta, principalmente por inhibición parcial del complejo I mitocondrial y modificación del estado energético celular. Aunque ambos estímulos comparten nodos de señalización, la activación farmacológica sostenida inducida por la metformina podría atenuar, en algunos contextos, la respuesta adaptativa al entrenamiento aeróbico.

Figura 3: Convergencia parcial entre la metformina y el ejercicio aeróbico sobre la AMPK muscular.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas no tienen un efecto directo de protección muscular. Su principal riesgo indirecto en relación con el músculo y la función física proviene de la hipoglucemia, especialmente en adultos mayores, en quienes puede favorecer caídas, miedo al movimiento, reducción de la actividad física y deterioro funcional. Al inducir aumento de peso, pueden preservar o incluso aumentar la masa libre de grasa, aunque habitualmente a expensas de un incremento de la adiposidad y sin mejorar la calidad muscular. La evidencia específica sobre las sulfonilureas y la sarcopenia es limitada; algunas revisiones describen señales indirectas o asociaciones desfavorables en comparación con fármacos más neutros, pero sin demostrar un efecto miotóxico directo y consistente[21-23].

En VigiBase, las sulfonilureas mostraron una señal débil, pero significativa, para atrofia muscular (ROR 1,2) y una señal para debilidad muscular (ROR 1,5), sin señal clara de sarcopenia ni de declinación motora. El análisis demostró que, entre los reportes vinculados a las sulfonilureas, la atrofia muscular se comunicó con frecuencia junto con náuseas/vómitos y caídas, y que las condiciones hipoglucémicas se asociaron con caídas y vómitos. Esto refuerza la hipótesis de que el riesgo funcional podría estar más relacionado con la hipoglucemia, las caídas y la fragilidad que con un efecto muscular directo[8].

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas, especialmente la pioglitazona, mejoran la sensibilidad a la insulina en el músculo, el hígado y el tejido adiposo, reducen la lipotoxicidad y pueden mejorar la distribución ectópica de la grasa, lo que teóricamente favorecería la calidad

metabólica del músculo. Sin embargo, el aumento de peso asociado con su uso, el edema, el riesgo de insuficiencia cardíaca y las fracturas limitan su utilización en pacientes añosos o frágiles. Desde el punto de vista de la sarcopenia, no parecen asociarse consistentemente a la pérdida de masa muscular; incluso algunos datos sugieren posibles mejoras metabólicas musculares, aunque los estudios clínicos son escasos, heterogéneos y en ocasiones realizados fuera de poblaciones con DM2[21-23].

En VigiBase, las tiazolidinedionas no mostraron señales de atrofia muscular, sarcopenia, debilidad muscular ni declinación de la función motora. Este dato es tranquilizador desde el punto de vista de la farmacovigilancia muscular, aunque no modifica la necesidad de ponderar sus efectos adversos clásicos (edema, ganancia de peso, insuficiencia cardíaca y fracturas) en pacientes con fragilidad o riesgo funcional[8]

Inhibidores de DPP-4

Los inhibidores de DPP-4 tienen un perfil predominantemente neutro. No inducen pérdida ponderal relevante ni hipoglucemia significativa cuando no se combinan con sulfonilureas o insulina y, por lo tanto, no suelen generar preocupación directa sobre la masa muscular. Su eventual utilidad en pacientes añosos, delgados o frágiles reside precisamente en esa neutralidad: reducen modestamente la HbA1c sin promover descenso de peso ni anorexia. Algunos estudios observacionales y clínicos, en particular con sitagliptina y otras gliptinas, sugieren preservación o menor declinación de la masa muscular, aunque la evidencia funcional objetiva sigue siendo limitada[21-24].

En VigiBase, los inhibidores de DPP-4 no mostraron señales de atrofia muscular, sarcopenia, debilidad muscular ni deterioro motor. Este perfil refuerza su seguridad funcional relativa, aunque su potencia glucémica y sus beneficios cardiorrenales son claramente menores que los de los inhibidores de SGLT2 o las terapias incretínicas más potentes[8].

Inhibidores de SGLT2

Los inhibidores de SGLT2 producen descenso de peso moderado, generalmente de 2 a 3 kg, predominantemente a expensas de la masa grasa. Sin embargo, varios estudios han señalado una pequeña reducción de la masa libre de grasa o la masa muscular, cuya interpretación es compleja. Parte de esa caída inicial puede deberse a la contracción del volumen extracelular y a la pérdida de agua corporal más que a una verdadera pérdida proteica muscular. No obstante, en adultos mayores, pacientes con ingesta insuficiente, bajo índice de masa corporal (IMC), sarcopenia previa o enfermedad crónica avanzada, el balance energético negativo inducido por glucosuria podría contribuir a la pérdida del tejido magro si no se acompaña de ingesta proteica adecuada y ejercicio de fuerza.

Un metaanálisis de 2026 en adultos mayores con DM2, que incluyó ocho ensayos clínicos aleatorizados, demostró que los inhibidores de SGLT2 redujeron significativamente el peso corporal (SMD −0,67; p<0,001) y la masa grasa (SMD −0,54; p=0,021), con una reducción también significativa, pero pequeña, de masa muscular (SMD −0,35; p<0,001). SMD significa *standardized mean difference* o diferencia de medias estandarizada; se usa en metaanálisis cuando los estudios miden un mismo desenlace con métodos distintos. Como orientación general, una SMD de 0,2 a 0,5 representa un efecto pequeño, de 0,5 a 0,8 un efecto moderado y ≥0,8 un efecto grande; el signo negativo indica reducción respecto del comparador. La magnitud de la pérdida muscular fue menor que la pérdida de grasa, por lo que los autores interpretan que el efecto global sobre la composición corporal es predominantemente favorable, aunque recomiendan monitoreo cuidadoso en adultos mayores o con riesgo de sarcopenia, más que evitar la clase[11].

En VigiBase, los inhibidores de SGLT2 mostraron señal de atrofia muscular (ROR 1,5) y una señal más marcada de sarcopenia (ROR 6,2), sin señal de debilidad muscular ni de deterioro motor en el análisis global. Eventos concurrentes fueron disminución del apetito, náuseas/vómitos y deshidratación. En consecuencia, los SGLT2i no deberían evitarse cuando existe indicación cardiorrenal, pero sí conviene acompañarlos con hidratación adecuada, aporte proteico suficiente y entrenamiento de fuerza, especialmente en adultos mayores o con baja reserva muscular[8,11].

Agonistas del receptor GLP-1

Los agonistas del receptor del GLP-1 (arGLP-1) representan un punto central de la discusión actual porque combinan beneficios glucémicos, cardiovasculares y ponderales con una reducción significativa del peso corporal. La pérdida de peso inducida por los arGLP-1 se produce principalmente a expensas de la masa grasa, incluida la grasa visceral y ectópica, lo cual tiene beneficios metabólicos

evidentes. Sin embargo, como ocurre con casi cualquier descenso ponderal relevante, una parte del peso perdido corresponde a masa libre de grasa.

Una revisión sistemática y metaanálisis de 22 ensayos clínicos mostró que los arGLP-1 y los coagonistas GLP-1/GIP reducen el peso total, la masa grasa y la masa magra; aproximadamente una cuarta parte del peso perdido correspondió a la masa magra. En ese análisis, las intervenciones más potentes para reducir el peso y la grasa fueron también las que más redujeron la masa magra absoluta[10].

Algunos estudios con arGLP-1 incorporaron desenlaces funcionales, aunque de manera heterogénea. En pacientes con DM2, el ensayo LIPER2 evaluó liraglutida 1,8 mg/día durante 6 meses e incluyó VO_2máx por cicloergometría y test de caminata de 6 minutos, sin demostrar mejoría ni deterioro significativos[16]. Otro estudio en adultos con obesidad y DM2 tratados con liraglutida evaluó la fuerza de prensión manual y sugirió preservación de la función muscular[17].

Los estudios STEP con semaglutida 2,4 mg analizaron principalmente la función física reportada por el paciente mediante el *Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials* (IWQOL-Lite-CT) y *el Short Form 36 Health Survey, Version 2* (SF-36v2), mostrando mejorías significativas frente a placebo, aunque sin ser pruebas objetivas de sarcopenia como fuerza de prensión, velocidad de marcha, SPPB o test de levantarse de la silla. En el análisis de Rubino et al., a la semana 68, una mayor proporción de participantes tratados con semaglutida 2,4 mg alcanzó cambios clínicamente significativos en el dominio de función física del IWQOL-Lite-CT en STEP 1 (51,8% versus 28,3%; p<0,0001) y STEP 2 (39,6% versus 29,5%; p=0,0083). De manera similar, alcanzaron un cambio clínicamente significativo en la función física del SF-36v2 más participantes con semaglutida que con placebo en STEP 1 (39,8% versus 24,1%; p<0,0001), STEP 2 (41,0% vs. 27,3%; p=0,0005) y STEP 4 (18,0% versus 6,6%; p<0,0001). Estos hallazgos sugieren una mejoría percibida de la función física y de la calidad de vida relacionada con el peso y la salud, pero deben interpretarse como desenlaces reportados por el paciente y no como mediciones directas de la masa, la fuerza o el rendimiento muscular[18].

En VigiBase, los análogos de GLP-1 mostraron una señal débil de atrofia muscular (ROR 1,2), sin señal de sarcopenia, debilidad muscular ni deterioro motor. Los autores destacaron que los reportes de eventos musculares con terapias asociadas a pérdida de peso se acompañaron con frecuencia de náuseas/vómitos y disminución del apetito, lo que sugiere un mecanismo indirecto posible por menor ingesta, pérdida ponderal rápida o insuficiente preservación muscular. Por lo tanto, no corresponde interpretar que los arGLP-1 "producen sarcopenia" en sentido clínico; el riesgo aparece sobre todo cuando el descenso ponderal es rápido, la ingesta proteica cae por anorexia o síntomas gastrointestinales, no se realiza fuerza o el paciente ya parte de fragilidad, edad avanzada o baja masa muscular[8,10].

Tirzepatida y agonismo dual GIP/GLP-1

La tirzepatida, como agonista dual GIP/GLP-1, logra descensos ponderales mayores que los arGLP-1 clásicos y la semaglutida en varios programas clínicos. Su efecto sobre la composición corporal parece cualitativamente similar al observado con otras terapias incretínicas potentes: reducción importante de la masa grasa, especialmente visceral, acompañada de una reducción absoluta de masa magra proporcional al descenso total de peso. El problema no es que la tirzepatida tenga un efecto miotóxico demostrado, sino que, al inducir pérdidas ponderales muy marcadas, aumenta la probabilidad de reducir también masa libre de grasa. Por ello, el análisis de su impacto muscular no debería limitarse al cambio absoluto de masa magra, sino incorporar indicadores de calidad muscular, función física y contexto clínico del paciente[10].

Sin embargo, los datos disponibles sugieren que la reducción de la masa magra debe interpretarse junto con indicadores de función y calidad muscular. En SURMOUNT-1, un análisis de resultados reportados por los pacientes mostró que todos los grupos tratados con tirzepatida mejoraron significativamente los puntajes de calidad de vida relacionada con la salud frente a placebo, con una tendencia consistente a mayores beneficios a medida que aumentaba la reducción ponderal. Los participantes que alcanzaron una pérdida de peso ≥20% presentaron los mayores cambios desde el basal hasta la semana 72, incluyendo mejoría del componente físico del SF-36v2 de 4,60 puntos y del puntaje total IWQOL-Lite-CT de 24,7 puntos[19]. Estos desenlaces no equivalen a pruebas objetivas de sarcopenia, pero sugieren que la pérdida ponderal inducida por la tirzepatida se acompaña, en promedio, de una mejoría percibida de la función física y la calidad de vida.

Además, el análisis *post hoc* SURPASS-3 MRI en personas con DM2 evaluó la composición muscular

mediante resonancia magnética. La tirzepatida se asoció con reducción de la infiltración grasa muscular y del volumen muscular del muslo; sin embargo, la disminución del volumen fue leve y esperable en el contexto de pérdida de peso, mientras que la reducción de la grasa intramuscular sugirió una mejoría de la calidad muscular[20]. Por lo tanto, en pacientes con DM2 y obesidad, la tirzepatida no debería interpretarse como una intervención necesariamente sarcopénica; la pérdida absoluta de la masa magra debe ponderarse frente a la reducción de la grasa visceral e intramuscular, la mejoría metabólica y la posible mejoría funcional percibida. Aun así, en adultos mayores, personas con fragilidad, sarcopenia previa o baja ingesta proteica, su indicación debería acompañarse de entrenamiento de fuerza, aporte proteico suficiente y evaluación funcional seriada.

El estudio de VigiBase no analizó la tirzepatida como categoría independiente, sino dentro del grupo de análogos/incretínicos. Por lo tanto, sus señales no permiten extraer conclusiones específicas sobre la tirzepatida. Desde el punto de vista clínico, en pacientes con DM2, obesidad sarcopénica o fragilidad, la indicación de terapias incretínicas potentes debería acompañarse de monitorización funcional (fuerza de prensión, velocidad de marcha o test de levantarse de la silla) y de una intervención sistemática de preservación muscular[8,10].

Insulina

La insulina tiene un perfil potencialmente anabólico sobre el metabolismo proteico. En sujetos con déficit relativo de insulina, pérdida ponderal involuntaria o mal control metabólico, la insulinización puede mejorar el peso, la masa libre de grasa y el estado general. Sin embargo, el aumento de peso inducido por la insulina no necesariamente equivale a mejoría de la calidad muscular y puede acompañarse de mayor adiposidad. Además, la hipoglucemia puede favorecer las caídas, el miedo al ejercicio y la disminución de la actividad física, particularmente en adultos mayores[9].

En VigiBase, las insulinas y los análogos no mostraron señal de atrofia muscular ni de sarcopenia, pero sí de debilidad muscular (ROR 1,3) y de declinación de la función motora (ROR 1,5). Este hallazgo probablemente refleje, al menos en parte, que quienes reciben insulina suelen tener DM más prolongada, mayor carga de comorbilidad, complicaciones microvasculares, neuropatía, fragilidad o enfermedad intercurrente. En consecuencia, la señal de farmacovigilancia debe interpretarse como una alerta clínica para evaluar la fuerza, las caídas, la neuropatía y la hipoglucemia, no como evidencia de daño muscular directo por la insulina[8].

A continuación, se presenta un resumen del impacto de las principales clases antidiabéticas presentadas (Tabla).

Clase farmacológica	Efecto ponderal/ composición	Señal sobre el músculo	Riesgo funcional indirecto	Conducta práctica
Metformina	Neutra o leve descenso ponderal	Globalmente neutra; posible atenuación de hipertrofia/ adaptación aeróbica en contextos seleccionados	Síntomas gastrointestinales, menor ingesta o déficit de vitamina B12 en susceptibles	No evitar de rutina; vigilar fragilidad, ingesta y vitamina B12
Sulfonilureas	Aumento de peso, habitualmente con mayor adiposidad	Sin efecto anabólico claro; evidencia limitada	Hipoglucemia, caídas, miedo al ejercicio	Evitar o minimizar en adultos mayores/frágiles cuando haya alternativas
Tiazolidinedionas	Aumento de peso y edema	Posible mejora de sensibilidad insulínica/ calidad metabólica muscular; datos clínicos escasos	Edema, insuficiencia cardíaca y fracturas	Seleccionar cuidadosamente; no usar en caso de insuficiencia cardíaca o alto riesgo de fractura
Inhibidores de DPP-4	Neutro	Perfil funcionalmente neutro; posible preservación de masa en algunos estudios	Bajo, salvo asociación con sulfonilureas /insulina	Opción razonable en pacientes añosos, delgados o frágiles cuando se busca neutralidad ponderal
Inhibidores de SGLT2	Descenso de peso y grasa; pequeña reducción de masa muscular/masa libre de grasa	Señales de farmacovigilancia y metaanálisis sugieren vigilancia en adultos mayores	Deshidratación, menor ingesta, pérdida ponderal en baja reserva muscular	Mantener si indicación cardiorrenal; asociar hidratación, proteína y fuerza
arGLP-1/tirzepatida	Descenso ponderal relevante, predominantemente de grasa	Reducción absoluta de masa magra proporcional al descenso de peso; posible mejora de calidad muscular	Anorexia, náuseas/vómitos, pérdida rápida, falta de fuerza	Prescribir con plan de preservación muscular y monitoreo funcional
Insulina	Aumento de peso y masa libre de grasa en déficit insulínico	Potencial anabólico, sin garantía de mejora de calidad muscular	Hipoglucemia, caídas, miedo al ejercicio	Optimizar dosis y prevenir hipoglucemia; evaluar neuropatía/fragilidad

Tabla: Síntesis práctica del impacto de las principales clases antidiabéticas sobre masa, calidad y función muscular.

Limitaciones de la evidencia disponible

La interpretación del impacto muscular de los fármacos antidiabéticos presenta limitaciones importantes. Muchos estudios fueron diseñados para evaluar el control glucémico, el peso o la seguridad cardiovascular, y no tuvieron como desenlaces primarios la fuerza, la velocidad de marcha, el SPPB, el test de levantarse de la silla o las caídas. Además, existe heterogeneidad en la edad, la duración de la DM, el estado nutricional, la actividad física, el IMC, las comorbilidades, los métodos de medición de composición corporal y la definición de sarcopenia. En consecuencia, una reducción de la masa magra medida por DXA, análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) no siempre equivale a un deterioro funcional, y la comparación entre clases farmacológicas puede estar influida por la indicación terapéutica, la fragilidad basal y la gravedad de la enfermedad[21-23].

Se requieren estudios prospectivos con tamaño muestral suficiente, duración adecuada, población representativa de adultos mayores y personas con fragilidad, medición simultánea de masa, calidad y función muscular, registro de ingesta proteica y actividad física y análisis específico de terapias combinadas. Particularmente relevante será evaluar si la incorporación sistemática del entrenamiento de fuerza y el soporte nutricional modifica el balance entre el descenso de grasa, la preservación de la masa magra y la mejoría funcional durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2, arGLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1[21-23].

CONCLUSIONES

La evidencia sugiere que el impacto muscular de los fármacos utilizados para el tratamiento de la DM2 no puede clasificarse simplemente como "bueno" o "malo". La metformina es globalmente neutra, aunque con interrogantes en adultos mayores y en la respuesta adaptativa al entrenamiento; las sulfonilureas y la insulina pueden aumentar el peso, pero no necesariamente mejoran la calidad muscular y agregan riesgo de hipoglucemia; las tiazolidinedionas pueden mejorar la sensibilidad insulínica muscular, pero su perfil de edema, peso y fracturas limita su utilidad; los inhibidores de DPP-4 son probablemente neutros y seguros desde el punto de vista funcional; los inhibidores de SGLT2 producen beneficios cardiorrenales mayores con pequeñas reducciones de masa muscular que deben interpretarse con cautela, y arGLP-1/tirzepatida logran beneficios metabólicos y cardiovasculares sustanciales, pero exigen una estrategia activa de preservación muscular cuando el descenso ponderal es marcado[8,10,11.18-23].

El mensaje clínico final debería desplazarse desde "evitar fármacos que reducen la masa magra" hacia "acompañar las terapias modernas de descenso ponderal con evaluación funcional, nutrición proteica adecuada y ejercicio de fuerza". En pacientes con DM2 añosos, frágiles, sedentarios, con bajo IMC, pérdida ponderal rápida, síntomas gastrointestinales persistentes o sospecha de sarcopenia funcional, la prescripción farmacológica debería incluir seguimiento de la fuerza de prensión, velocidad de marcha o test de levantarse de la silla, junto con una indicación explícita de entrenamiento de resistencia. Este enfoque resulta coherente con la transición conceptual desde la sarcopenia como pérdida de masa hacia la sarcopenia funcional como deterioro de la fuerza, el rendimiento y los desenlaces clínicos[4,5-8].

BIBLIOGRAFÍA

1. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol. 1998;147(8):755-763.
2. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. J Am Med Dir Assoc. 2011;12(4):249-256.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2010;39(4):412-423.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis (EWGSOP2). Age Ageing. 2019;48(1):16-31.
5. Cawthon PM, Manini TM, Patel SM, Newman AB, Travison TG, Kiel DP, et al. Putative cut-points in sarcopenia components and incident adverse health outcomes: an SDOC analysis. J Am Geriatr Soc. 2020;68(7):1429-1437.
6. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, et al. Sarcopenia definition: the position statements of the Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium. J Am Geriatr Soc. 2020;68(7):1410-1418.
7. Manini TM, Patel SM, Newman AB, Travison TG, Kiel DP, Santanasto AJ, et al. Identification of sarcopenia components that discriminate slow walking speed: a pooled data analysis from the SDOC. J Am Geriatr Soc. 2020;68(7):1419-1428.
8. Ueta S, Niimura T, Goda M, Ishida T, Iwata N, Takeda T, et al. Muscle atrophy-related adverse events of antidiabetic drug classes: a pharmacovigilance analysis using VigiBase data. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2026;17:e70251. doi:10.1002/jcsm.70251.
9. Bujdei-Tebeica I, Mihai DA Pantea-Stoian AM, Stefan SD, Stoicescu C, Serafinceanu C. Effects of blood-glucose lowering therapies on body composition and muscle outcomes in type 2 diabetes: a narrative review. Medicina (Kaunas). 2025;61(8):1399. doi:10.3390/medicina61081399.
10. Karakasis P, Patoulias D, Fragakis N, Mantzoros CS. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: systematic review and network meta-analysis. Metabolism. 2025; 156:156113. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156113.

11. Joongpan W, Boonmuen N, Sinchai P, Lapmanee S, Klamsakul N, Phattanaprateep N, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on muscle health in older adults: a systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res Perspect. 2026 ;14(2): e70232. doi:10.1002/prp2.70232.
12. Walton RG, Dungan CM, Long DE, Tuggle SC, Kosmac K, Peck BD, et al. Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: the MASTERS trial. Aging Cell. 2019;18(6):e13039. doi:10.1111/acel.13039.
13. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51(7):2074-2081. doi:10.2337/diabetes.51.7.2074.
14. Konopka AR, Laurin JL, Schoenberg HM, Reid JJ, Castor WM, Wolff CA, et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults. Aging Cell. 2019;18(1): e12880. doi:10.1111/acel.12880.
15. Pilmark NS, Oberholzer L, Halling JF, Kristensen JM, Bønding CP, Elkjær I, et al. Skeletal muscle adaptations to exercise are not influenced by metformin treatment in humans: secondary analyses of two randomised, clinical trials. Appl Physiol Nutr Metab. 2022;47(3):309-320. doi:10.1139/apnm-2021-0194.
16. Wägner AM, Miranda-Calderín G, Ugarte-Lopetegui MA, González-Clemente JM, Tinahones FJ, Morillas C, et al. Effect of liraglutide on physical performance in type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, controlled trial (LIPER2). Diabetes Metab. 2019;45(3):268-275. doi: 10.1016/j.diabet.2018.08.010.
17. Yu DN, Wang LJ, Cheng B, Li M, Pan Q, Guo LX. The effects of liraglutide on body composition and muscle strength in adult obese patients with type 2 diabetes mellitus. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2021;60(11):982-986. doi:10.3760/cma.j.cn112138-20210205-00105.
18. Rubino D, Bjorner JB, Rathor N, Sharma AM, von Huth Smith L, Wharton S, et al. Effect of semaglutide 2.4 mg on physical functioning and weight- and health-related quality of life in adults with overweight or obesity: patient-reported outcomes from the STEP 1–4 trials. Diabetes Obes Metab. 2024;26(7):2945-2955. doi:10.1111/dom.15620.
19. Gudzune KA, Stefanski A, Cao D, Mojdami D, Wang F, Ahmad N, Poon JL. Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with obesity: results from the SURMOUNT-1 study. Diabetes Obes Metab. 2025;27(2):539-550. doi:10.1111/dom.16046.
20. Sattar N, Neeland IJ, Dahlqvist-Leinhard O, Fernández-Landó L, Bray R, Linge J, Rodriguez A. Tirzepatide and muscle composition changes in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a post-hoc analysis of a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(6):482–493. doi:10.1016/S2213-8587(25)00027-0.
21. Kalaitzoglou E, Fowlkes JL, Popescu I, Thrailkill KM. Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(2):e3100. doi:10.1002/dmrr.3100.
22. 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. doi:10.3390/cells10081958.
23. Ma XY, Chen FQ, Zhao RR, Zhang YH, Jiang WL, Zhao XJ, et al. Effects of anti-diabetic drugs on sarcopenia: best treatment options for elderly patients with type 2 diabetes mellitus and sarcopenia. World J Clin Cases. 2021;9(33):10064-10074. doi:10.12998/wjcc. v9.i33.10064.
24. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M, Minami I, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuate the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(2): e2957. doi:10.1002/dmrr.2957.