

ARTICOLO ORIGINALE

Glifozine nel paziente anziano fragile con diabete di tipo 2

SGLT2-inhibitors in frail older people with type 2 diabetes

Andrea Da Porto¹, Daria Albini², Viviana Casarsa¹, Giuseppe Felace², Maria Antonietta Pellegrini³, Riccardo Candido⁴, Vincenzo Fiore⁵

¹ Ambulatorio Diabetologia, Clinica Medica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata Friuli Centrale. ² Ambulatorio di Diabetologia, Spilimbergo, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale. ³ Ambulatorio Diabetologia, FriulCoram Udine, Fondatore Gruppo "Diabete nell'anziano" di AMD. ⁴ S.S. Centro Diabetologico Distretto 4, Trieste, ASUGI. ⁵ Coordinatore Gruppo ANZIANI AMD, UOSD Diabetologia-Endocrinologia, ASL RM5.

Corresponding author: daporto.andrea@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Da Porto A, Albini D, Casarsa V, Felace G, Maria Antonietta Pellegrini MA, Candido R, Fiore V. Glifozine nel paziente anziano fragile con diabete di tipo 2. *JAMD* 25:164–169, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.3.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received August, 2022

Accepted September, 2022

Published November, 2022

Copyright © 2022 A. Da Porto. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

Many studies have provided compelling evidence of efficacy and safety of SGLT2 inhibitors (SglT2-i) both for glycemic control and for reducing risk of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetic patients. An extensive use of these molecules in high-risk people – as elderly people are – would be theoretically desirable. However only on a real-world setting this class of drugs are underused in elderly patients because of physician's concerns about efficacy and safety of SGLT2-i, in vulnerable and frail people. Our article aimed to evaluate current evidence about long-term efficacy and safety of SGLT-i in frail-older patients with type 2 diabetes. Current evidence suggest frailty should not be considered as limiting factor in the use of SGLT2 inhibitors which, on the other hand, could represent an opportunity to improve the quality of life (e.g. reduction of hospitalizations for SCC) in most frail patients. However, careful clinical evaluations should be recommended to minimize the risk of adverse effects.

KEY WORDS frailty; older people; safety; SGLT2-i.

Riassunto

Molti studi hanno fornito prove convincenti dell'efficacia e della sicurezza degli inibitori SGLT2 (SglT2-i) sia per il controllo glicemico che per la riduzione del rischio di esiti cardiovascolari e renali nei pazienti diabetici di tipo 2. Un uso estensivo di queste molecole nelle persone ad alto rischio – come lo sono gli anziani – sarebbe dunque auspicabile. Tuttavia, in un contesto reale, questa classe di farmaci è sottoutilizzata nei pazienti anziani a causa delle preoccupazioni dei medici sull'efficacia e la sicurezza dell'SGLT2-i nelle persone vulne-

rabili e fragili. Il nostro articolo mirava a valutare le prove attuali sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine dell'SGLT-i nei pazienti anziani fragili con diabete di tipo 2. Alla luce delle evidenze disponibili la fragilità non deve essere considerata un fattore limitante l'impiego degli SGLT2 inibitori che invece potrebbero rappresentare una potente arma per migliorare la qualità della vita (ad es. riduzione delle ospedalizzazioni per SCC) nella gran parte dei pazienti fragili. Va tuttavia raccomandata un'attenta valutazione clinica e globale del paziente per ridurre al minimo il rischio di effetti avversi.

PAROLE CHIAVE anziani; SGLT2-i; fragilità; sicurezza.

Introduzione

In una società che invecchia, la gestione del paziente anziano rappresenta una sfida fondamentale per il futuro e la sostenibilità del nostro sistema sanitario.

L'Italia, ha un tasso di crescita demografica negativo ed è interessata da un forte processo di invecchiamento della popolazione generale: in Italia l'età media è 45,2 anni, la vita media degli uomini è di 80,8 anni, quella delle donne di 85,2 si stima pertanto che entro il 2045 oltre un terzo della popolazione italiana avrà più di 65 anni⁽¹⁾. Con l'invecchiamento della popolazione cresce naturalmente anche la percentuale di pazienti con multimorbilità. I più recenti dati dell'ISTAT riguardo allo stato di salute del paziente anziano in Italia ci dimostrano come tra i pazienti residenti in Italia nel 2019, circa 7 milioni di ultrasessantacinquenni, più di un anziano su due, presentavano multimorbilità, riferendo almeno tre patologie croniche. Tra gli over85 la quota raggiunge i due terzi della popolazione. Circa un terzo degli over 75 presenta una grave limitazione dell'autonomia e per un anziano su 10 questa incide sia sulle le attività quotidiane di cura personale che su quelle della vita domestica.

Come la maggior parte delle malattie croniche è noto che la prevalenza del diabete aumenta con l'età. Così, secondo gli ultimi dati ISTAT in Italia nel 2019 la prevalenza nella popolazione generale era del 5.6 per cento, ma oltre i 65 anni interessa il 16.8 per cento dei soggetti. Secondo i dati dell'Osservatorio Arno, la prevalenza del diabete nel paziente anziano si assesta attorno al 17%, oltre il 65 per cento dei pazienti con diabete si colloca nella fascia di età superiore ai 65 anni, quasi un paziente su 4

ha un'età pari o superiore agli 80 anni⁽²⁾. Il numero di pazienti anziani con diabete è quindi certamente molto significativo anche tra le persone istituzionalizzate raggiungendo circa il 20% dei pazienti residenti in strutture sanitarie assistenziali o in case di riposo, come dimostrato da una recente survey condotta in Italia⁽³⁾.

I pazienti anziani con diabete presentano inoltre delle caratteristiche peculiari che rendono la loro gestione ancor più complessa. Dall'analisi delle schede di dimissione ospedaliera è evidente come i pazienti con diabete, ad esempio, presentano un tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco più che doppio⁽⁴⁾ e per insufficienza renale circa triplo rispetto ai soggetti di pari età senza diabete così come tendono ad avere dei ricoveri più lunghi e costosi a causa di una maggiore complessità clinica e gestionale.

Alla luce di quanto detto è evidente che la gestione del diabete di tipo 2 nell'anziano richiede lo sviluppo di particolari competenze. La multi morbidità, le sindromi geriatriche, la fragilità clinica ed assistenziale rendono la gestione del paziente anziano con diabete particolarmente complessa così come un accurato bilancio tra rischi e benefici di un intervento farmacologico vanno accuratamente ponderati e personalizzati. In questo contesto risulta di particolare interesse valutare le opportunità che forniscono nella popolazione anziana con diabete e multiple cronicità se la terapia più innovative, in particolare gli SGLT2 inibitori, possano offrire delle opportunità e dei vantaggi aggiuntivi oltre al controllo delle glicemie.

SGLT2-i negli anziani

Negli ultimi anni schiacciati evidenze di letteratura hanno dimostrato come gli inibitori del co trasportatore sodio-glucosio 2 siano in grado di ridurre in maniera molto robusta il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e rallentare in maniera altrettanto evidente la progressione della malattia renale cronica. Questa classe di farmaci, quindi, sembrerebbe particolarmente utile nel paziente anziano con diabete, tuttavia, come per la gran parte delle molecole, non esistono studi randomizzati e controllati ad Hoc che abbiano incluso tra i partecipanti pazienti con fragilità moderato/severa. Inoltre evidenti limitazioni nell'utilizzo di queste molecole nei pazienti anziani o fragili derivavano dai limiti prescrittivi dettati

dalle schede tecniche o dai criteri di rimborsabilità dettati dai piani terapeutici prima dell'introduzione della nota AIFA 100. La scelta di avviare o meno una terapia rappresenta pertanto il risultato di una accurata valutazione clinica del paziente volta a bilanciare i rischi ed i benefici della stessa.

Valutazione del grado di fragilità

Il primo snodo decisionale nella scelta della terapia ipoglicemizzante da privilegiare nel paziente anziano è la valutazione e stratificazione del livello di fragilità. Se gli obiettivi terapeutici di un paziente anziano con basso livello di fragilità sono in sostanza sovrapponibili ai soggetti più giovani, gli obiettivi della gestione del diabete nell'anziano fragile sono giocoforza diversi e diviene prevalente l'obiettivo di ridurre al minimo il rischio sviluppare complicanze acute che rendano necessaria l'ospedalizzazione. La riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco rappresenta in questo contesto un importante obiettivo da perseguire in maniera indipendente dal controllo glicemico.

La VMD (Valutazione Multidimensionale) è lo strumento che permette di valutare il paziente geriatrico nella sua complessità, integrando informazioni sul suo stato funzionale, cognitivo, fisico, socio-economico, che possono condizionare la capacità di autogestione della patologia diabetica. Devono essere, inoltre, attentamente valutate le comorbidità e la polifarmacoterapia, nonché lo stato nutrizionale. Integrare le informazioni provenienti da un'attenta VMD permette di caratterizzare il paziente geriatrico e di individuare possibili fattori di rischio per fragilità.

La fragilità può essere definita come una sindrome medica dovuta a numerose e differenti cause, caratterizzata da una riduzione della forza e della resistenza fisica, nonché da una riduzione delle riserve funzionali, che aumenta la vulnerabilità del soggetto che ne è affetto, causando disabilità e/o il decesso.

A tutt'oggi esistono differenti definizioni operative di fragilità; quelle maggiormente utilizzate e riconosciute sono due: la fragilità "fenotipica" proposta da Fried è incentrata sulla sarcopenia, e viene diagnosticata in base alla presenza di tre o più di cinque sintomi: perdita di peso non intenzionale, debolezza muscolare, faticabilità, rallentamento nella velocità del cammino e bassa spesa energetica e quella proposta da Rockwood et al. che si basa sull'uso del Frailty Index (FI), ovvero il rapporto tra i deficit pre-

senti nel soggetto preso in considerazione e il numero totale dei deficit considerati.

Naturalmente nella pratica clinica quotidiana di un ambulatorio di Diabetologia non è sempre possibile eseguire un'accurata valutazione multidimensionale, sono pertanto necessari strumenti semplici per una valutazione "clinica" della fragilità. A tale proposito l'utilizzo della Clinical Frailty Scale di Rockwood (Figura 1) rappresenta una valida alternativa. Tale



	1	MOLTO IN FORMA Persona forte, attiva, energica e motivata. Pratica regolarmente esercizio fisico e appartiene alla categoria di persone più in forma fra la propria fascia di età.
	2	IN FORMA Persone che non hanno sintomi di malattia attivi, ma che sono meno in forma rispetto alle persone di categoria 1. Praticano spesso esercizio fisico e sono a volta molto attive, a seconda della stagione.
	3	SE LA CAVA BENE Persone i cui problemi medici sono ben monitorati, ma non sono però regolarmente attive al di fuori della normale deambulazione quotidiana esterna
	4	SE LA CAVA ABBASTANZA BENE Anche se non dipendenti dall'aiuto degli altri nella vita quotidiana, queste persone sono spesso limitate nella loro attività a causa di sintomi di malattia. Spesso lamentano di sentirsi "rallentati" e/o stanchi durante il giorno.
	5	LEGGERMENTE FRAGILE Persone spesso evidentemente rallentate nei movimenti e nelle attività più impegnative della vita quotidiana (es. gestione delle finanze, gestione dei farmaci) e hanno bisogno di aiuto. Sono in genere sempre più limitate nello shopping, nella deambulazione autonoma, nella preparazione dei pasti e nei lavori domestici.
	6	MODERATAMENTE FRAGILE Queste persone hanno bisogno di assistenza in tutte le attività esterne alla casa e nella gestione delle finanze. Spesso hanno difficoltà a salire le scale, hanno bisogno di aiuto per lavarsi e possono avere bisogno di aiuto per vestirsi.
	7	MOLTO FRAGILE Completamente dipendenti per la cura personale, per qualunque tipo di causa (fisica o cognitiva). Tuttavia, sembrano stabili e non ad alto rischio di morte (entro ~6 mesi)
	8	FRAGILITÀ MOLTO GRAVE Queste persone si avvicinano al decesso e sono completamente dipendenti dagli altri. Se si ammalassero di qualsiasi malattia, molto probabilmente non riuscirebbero a riprendersi.
	9	MALATO TERMINALE Queste persone hanno un'aspettativa di vita < 6 mesi e si avvicinano alla fine della vita, anche se la loro condizione non è così marcatamente visibile.

Figura 1 | Scala clinica per la valutazione della fragilità in un setting ambulatoriale (mod. da Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J* 23: 210-15, 2020).

metodica ha infatti dimostrato di essere un valido ausilio nell'identificare e stratificare i pazienti al variare del loro grado di fragilità. Essa è inoltre dotata di un certo valore predittivo in termini di mortalità⁽⁵⁾ tale da rendere questa scala un utile ausilio prognostico nella valutazione globale del nostro paziente. Il miglior strumento di previsione per identificare gli individui fragili a rischio di disabilità e mortalità è quello che includa una misura di comorbidità. La scala FRAIL che soddisfa i criteri del fenotipo Fried della fragilità unitamente alla FI (Frailty Index) mostrano la più forte validità predittiva per nuove disabilità e mortalità. Entrambe le scale intercettano questi indicatori. Tuttavia il potere predittivo della FI è superiore a quello della Scala Frail che d'altra parte è più semplice e rapida da usare potendo essere ampiamente utilizzabile in ambulatorio diabetologico come in quello dei medici generici. Infine, bisogna ricordare che la Scala Frail identifica aree di potenziale trattamento ed è correlata alle misure di disabilità e al rischio di cadute⁽⁶⁾.

Dati di efficacia

Ad oggi esistono evidenze che i benefici clinici derivanti dall'utilizzo di questa classe di farmaci possano essere estesi anche ai pazienti anziani. In particolare, una sottanalisi dello studio DECLARE⁽⁷⁾ ed una dello studio EMPAREG-Outcome⁽⁸⁾ hanno dimostrato che l'efficacia di Dapaglifozin ed Empaglifozin, come i benefici sugli outcomes cardio-renali, fossero indipendenti dall'età e non solo: con empaglifozin la riduzione del rischio di HHF si è dimostrata essere addirittura più robusta nei pazienti over 75. Più di recente un'interessante analisi post-hoc dello studio DAPA-HF ha dimostrato come i benefici del trattamento con SGLT2-i in termini di riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco siano addirittura maggiori nei pazienti con elevati livelli di fragilità espressa come fragility-index⁽⁹⁾.

Evidenze su efficacia degli SGLT2-i nel paziente anziano derivano anche da alcune metanalisi. La prima, pubblicata nel 2020 ha dimostrato come l'efficacia nel prevenire gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE)⁽¹⁰⁾. In linea con queste evidenze i dati di un'altra recente metanalisi in cui si è dimostrato che i pazienti over 65 trattati con SGLT2-i mantenevano significativi benefici in termini di riduzione del rischio di eventi MACE, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco o gli outcomes renali⁽¹¹⁾.

Ai noti effetti positivi degli SGLT2-inibitori recentemente si sono sommati ulteriori significativi benefici anche su altri aspetti particolarmente rilevanti nella cura del paziente anziano. Empaglifozin ha dimostrato di rallentare il decadimento cognitivo valutato mediante Montreal Cognitive Assessment e di migliorare la performance fisica nel test al cammino in pazienti anziani fragili con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata⁽¹²⁾. Gli effetti favorevoli sulla performance fisica sono confermati anche dai risultati di un altro studio in cui il trattamento con SGLT2-inibitori (rispetto al trattamento con DPP4-i) si associava ad una migliore performance fisica in pazienti anziani fragili⁽¹³⁾.

Sicurezza di SGLT2-i negli anziani

Se da un lato è vero che gli effetti benefici degli SGLT2 inibitori sono fuori discussione, altrettanta prudenza viene richiesta per la prevenzione e la gestione dei comuni effetti avversi di queste molecole in una categoria di pazienti particolarmente vulnerabile come i pazienti anziani.

Certamente il più comune effetto collaterale della terapia con SGLT-2 inibitori è rappresentato da un rischio aumentato di incorrere in infezioni micotiche genitali. Questo aspetto va tenuto in considerazione quando viene avviata la terapia con una glifozina in un paziente anziano con elevato livello di fragilità. Una scrupolosa istruzione del caregiver ad un'adeguata igiene genitale è indispensabile per minimizzare il rischio. Va tuttavia tenuto in considerazione che in presenza di elevati livelli di fragilità (pazienti allettati, incontinenza sfinteriale, utilizzo di presidi di assorbimento, residenza in case di riposo) il rischio di micosi genitali anche di grado severo è decisamente più elevato.

Nelle fasi iniziali della commercializzazione degli SGLT2-i vi erano timori per l'incremento del rischio di incorrere in infezione urinarie (IVU) complicate, in particolare in soggetti con pregressa storia di IVU. Ad oggi, tuttavia, numerose evidenze provenienti da grossi studi osservazionali e metanalisi⁽¹⁴⁾ hanno in sostanza dimostrato come la terapia con SGLT2-i non si associ ad un rischio più elevato di incorrere in IVU gravi o che necessitino di ospedalizzazione; queste osservazioni sono state confermate anche in pazienti anziani⁽¹⁵⁾.

Il timore della deplezione di volume è stato per molti un altro fattore potenzialmente limitante l'utilizzo di questa classe di farmaci nei pazienti anziani. Se in

effetti un incremento dell'incidenza di ipotensione sintomatica ed il conseguente incrementato rischio di cadute deve essere tenuto in considerazione quando viene avviata questa classe di farmaci in pazienti anziani con fragilità moderato-severa⁽¹⁶⁾ dall'altro lato è oramai stato dimostrato che con opportuni adeguamenti posologici della terapia antipertensiva o diuretica il rischio di ipotensione sintomatica è minimo⁽¹⁷⁾. Peraltro, in un grosso studio osservazionale condotto su oltre 65000 pazienti trattati con SGLT2-i tra i pazienti anziani, deplezioni di volume tali da determinare un'ospedalizzazione per deterioramento acuto della funzionalità renale (Acute Kidney Injury) non si sono dimostrate essere superiori nei soggetti trattati con SGLT2 inibitori rispetto ai pazienti trattati con DPP4 inibitori o GLP1-RA⁽¹⁸⁾.

Il rischio di frattura in paziente trattati con SGLT2-i non si è dimostrato maggiore rispetto ai pazienti trattati con DPP4-i o GLP1-RA in un grosso studio osservazionale condotto su oltre 450000 pazienti over sessantacinquenni negli Stati Uniti⁽¹⁹⁾.

Infine, è opportuno ricordare un raro e potenzialmente grave effetto collaterale della terapia con SGLT2 inibitori: la chetoacidosi euglicemica. I pazienti trattati con inibitori della SGLT2 particolarmente a rischio di chetoacidosi sono quelli con bassa o nessuna riserva funzionale di cellule beta, cioè i pazienti con diabete di tipo 2 di lunga data, ovvero in pazienti con condizioni che comportano una ridotta e assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e con un aumentato fabbisogno insulinico a causa di patologia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcool. Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, confusione, insolita fatica o sonnolenza.

In alcuni contesti, pertanto, tutt'altro che infrequenti nel contesto della fragilità, è pertanto opportuno sospendere o non avviare la terapia con SGLT2 inibitore, nello specifico la terapia con questi farmaci non è raccomandata nel paziente con malnutrizione grave, malattie acute intercorrenti, periodo preoperatorio, malattie del pancreas esocrino, evidenti segni di carenza insulinica.

Conclusioni

I dati relativi ad efficacia e sicurezza degli SGLT2-inibitori nel paziente anziano sono nel complesso rassicuranti ed il loro utilizzo può essere considerato per la maggio-

ranza dei pazienti anziani con livelli di fragilità lievi o moderati (Tabella 1) od in quelli che indipendentemente dal grado di fragilità necessitano di una specifica protezione d'organo (es. pazienti con scompenso cardiaco). È opportuno, tuttavia, raccomandare un'attenta valutazione clinica e prudenza nel loro utilizzo in coloro che presentino elevati livelli di fragilità. Questa categoria di pazienti vulnerabili (in sostanza mai inclusa nei trial clinici) rappresenta quella più a rischio di eventi avversi della terapia (micosi genitale, incontinenza urinaria, disidratazione, ipotensione sintomatica) che possono rendere il rapporto rischio/beneficio nell'utilizzo del farmaco non favorevole⁽²⁰⁾ in alcuni contesti.

Tabella 1 | Sintesi delle raccomandazioni per l'utilizzo degli SGLT2-Inibitori nell'anziano fragile.

Categoria	Situazione Clinica
SGLT2-i dovrebbe essere offerto	In prima linea (intollerante alla metformina) In seconda linea rispetto alla metformina o in terza linea in aggiunta ad altre terapie di seconda linea, incluso in combinazione con GLP-1 RA e insulina Malattia CV accertata Storia di scompenso cardiaco Sovrappeso o obesità Infarto pregresso Vulnerabile agli effetti dell'ipoglicemia Insufficienza renale/MRC/malattia renale diabetica Nessuna amputazione dell'arto inferiore pregressa No AOP pregressa In trattamento con diuretici dell'ansa Osteoporosi Fratture pregresse
SGLT2-i può essere considerato	deterioramento cognitivo con fragilità moderata AOP pregressa Ulcera del piede pregressa Amputazione dell'arto inferiore pregressa Presenza di ulcere del piede diabetico BMI < 25 kg/m ² IVU ricorrenti Infezioni micotiche genitali ricorrenti Terapia steroidea sistemica a basse dosi
SGLT2-i non è raccomandato	Malattia acuta intercorrente DKA (o episodio pregresso di DKA) Eccessivo consumo di alcolici Disturbi alimentari, iporessia, cachessia Progressione rapida verso l'insulina (entro 1 anno) Molteplici rischi predisponenti per la gangrena di Fournier (fistole anali, decubiti sacrali, pielostomie) Recente intervento chirurgico maggiore

Bibliografia

1. www.istat.it/it/files/2017/04/previsioni-demografiche.pdf
2. <http://arno.cineca.it/portal/wp-content/uploads/2017/04/2017-Osservatorio-ARNO-Diabete-Anziani.pdf>
3. Da Porto A, Coracina A, Fiore V, Masi S, Fontana L, Marnini P, Felace G; AMD Italian Study Group “Diabetes care in older people”. Quality of care to institutionalized patients with diabetes in Italy: a national survey. *Eur Geriatr Med* 11(5):753-759, 2020.
4. Bonora E, Cataudella S, Marchesini G under the mandate of the Italian Diabetes Society, et al. Clinical burden of diabetes in Italy in 2018: a look at a systemic disease from the ARNO Diabetes Observatory *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2020;8:e001191. 1
5. Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr* 20(1):393, 2020.
6. A Comparison of Four Frailty Models. Theodore K. Malmstrom, PhD,*† Douglas K. Miller, MD,‡§ and John E. Morley, MB BCH†J Am Geriatr Soc 62:721–726, 2014.
7. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care* 43(2):468-475, 2020.
8. Monteiro P, Bergenstal RM, Tournal E, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, Kiš SG, Kaspers S, George JT, Fitchett D. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age Ageing* 48(6):859-866, 2019.
9. Butt JH, Dewan P, Merkely B, Belohlávek J, Droždž J, Kitakaze M, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Martinez FA, Tereshchenko S, Ponikowski P, Bengtsson O, Lindholm D, Langkilde AM, Schou M, Sjöstrand M, Solomon SD, Sabatine MS, Chiang CE, Docherty KF, Jhund PS, Køber L, McMurray JVV. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction : A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial. *Ann Intern Med*, 2022.
10. Giugliano D, Longo M, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Solerte SB, Esposito K. Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract* 162:108114, 2020.
11. Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, Avgerinos I, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 174:108737, 2021.
12. Mone P, Lombardi A, Gambardella J, Pansini A, Macina G, Morgante M, Frullone S, Santulli G. Empagliflozin Improves Cognitive Impairment in Frail Older Adults With Type 2 Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care* 45:dc212434, 2022.
13. Mui JV, Zhou J, Lee S, Leung KSK, Lee TTL, Chou OHI, Tsang SL, Wai AKC, Liu T, Wong WT, Chang C, Tse G, Zhang Q. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors vs. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) Inhibitors for New-Onset Dementia: A Propensity Score-Matched Population-Based Study With Competing Risk Analysis. *Front Cardiovasc Med* 8:747620, 2021.
14. Wilding JPH, Evans M, Fernando K, Gorris JL, Cebrian A, Diggle J, Hicks D, James J, Newland-Jones P, Ali A, Bain S, Da Porto A, Patel D, Viljoen A, Wheeler DC, Del Prato S. The Place and Value of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Evolving Treatment Paradigm for Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Diabetes Ther* 20:1–26. doi: 10.1007/s13300-022-01228-w, 2022.
15. Varshney N, Billups SJ, Saseen JJ, Fixen CW. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk for genitourinary infections in older adults with type 2 diabetes. *Ther Adv Drug Saf* 29:2042098621997703, 2021.
16. Rong X, Li X, Gou Q, Liu K, Chen X. Risk of orthostatic hypotension associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diab Vasc Dis Res* 17(5):1479164120953625, 2020.
17. Jose Luis Górriz, Juan F Navarro-González, Alberto Ortiz, Ander Vergara, Julio Nuñez, Conxita Jacobs-Cachá, Alberto Martínez-Castelao, Maria Jose Soler, Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: towards an indication to treat diabetic kidney disease, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 35, Issue Supplement_1 Pages i13–i23, 2020.
18. Zhuo M, Paik JM, Wexler DJ, Bonventre JV, Kim SC, Patorno E. SGLT2 Inhibitors and the Risk of Acute Kidney Injury in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Am J Kidney Dis* 8:S0272-6386(21)00953-7, 2021.
19. Zhuo M, Hawley CE, Paik JM, Bessette LG, Wexler DJ, Kim DH, Tong AY, Kim SC, Patorno E. Association of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors With Fracture Risk in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* 4(10):e2130762, 2021.
20. Strain WD, Down S, Brown P, Puttanna A, Sinclair A. Diabetes and Frailty: An Expert Consensus Statement on the Management of Older Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 12(5):1227-1247, 2021.