

## La metodica bicarbonato-dialisi paragonata a emodiafiltrazione sulle escursioni glicemiche nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale con e senza diabete mellito di tipo 2



G. Derosa<sup>1,2,3</sup>, C. Libetta<sup>4</sup>, P. Esposito<sup>4</sup>, I. Boretta<sup>4</sup>, A. D'Angelo<sup>1,3</sup>, P. Maffioli<sup>1,5</sup>  
giuseppe.derosa@unipv.it

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; <sup>2</sup>Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia; <sup>3</sup>Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia; <sup>4</sup>Dipartimento di Nefrologia e Dialisi, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; <sup>5</sup>Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale, Università di Pavia

**Parole chiave:** Bicarbonato dialisi, Variabilità glicemica, Emodiafiltrazione, Diabete mellito di tipo 2  
**Keywords:** Bicarbonate dialysis, Glycemic variability, Hemodiafiltration, Type 2 diabetes mellitus

Il Giornale di AMD, 2015;18:258-263

### Riassunto

**Premessa.** L'insufficienza renale terminale è, purtroppo, ancora oggi una delle complicanze più temibili nel paziente diabetico.

**Scopo del lavoro.** Valutare gli effetti sulle escursioni glicemiche durante bicarbonato-dialisi (BHD) o durante emodiafiltrazione (HDF) in pazienti affetti da malattia renale allo stadio terminale (ESRD) con diabete mellito di tipo 2 oppure in soggetti non diabetici.

#### Descrizione sintetica della casistica e dei metodi.

Sono stati arruolati trentasei pazienti (20 con diabete mellito di tipo 2 e 16 soggetti non diabetici). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a BHD, seguita da HDF due giorni dopo. A tutti i pazienti è stato posizionato un monitoraggio in continuo della glicemia (iPro Continuous Glucose Monitor System, Medtronic MiniMed) prima dell'inizio di BHD. Il monitoraggio è stato mantenuto sino a due giorni dopo il completamento dell'HDF, per un totale di cinque giorni di monitoraggio. Il controllo glicemico è stato stimato come glicemia media (MBG), come area sotto alla curva del glucosio superiore a 70 mg/dl ( $AUC_{>70}$ ) o 180 mg/dl ( $AUC_{>180}$ ), e come percentuale di tempo passato con glicemia superiore a 70 mg/dl ( $t_{>70}$ ) o 180 mg/dl ( $t_{>180}$ ). La variabilità glicemica giornaliera è stata valutata come deviazione standard (SD) e come ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE). La variabilità glicemica da un giorno all'altro, invece, è stata valutata come media della differenza assoluta tra valori glicemici rilevati su 2 giorni consecutivi nello stesso periodo (MODD).

**Risultati.** Abbiamo osservato una significativa riduzione delle escursioni glicemiche durante HDF. In particolare, nei pazienti con diabete di tipo 2, SD e MBG sono risultate inferiori con HDF rispetto a BHD. L' $AUC_{>180}$  è risultata più bassa durante HDF. Inoltre, il valore di MAGE è risultato inferiore con HDF. Non si sono osservate differenze nel MODD con l'HDF, mentre si sono osservate differenze con BHD.

**Conclusioni.** HDF sembra ridurre maggiormente le escursioni glicemiche durante il trattamento dialitico rispetto a BHD; per questa ragione HDF potrebbe essere più adatta per il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 e ESRD.

### Summary

**Aim.** To evaluate the effects on glycemic excursions during bicarbonate dialysis (BHD) compared to hemodiafiltration (HDF) in type 2 diabetic or not diabetic patients affected by end-stage renal disease (ESRD).

**Material and methods.** Thirty-six patients (20 affected by type 2 diabetes mellitus, and 16 not diabetic patients) were evaluated and underwent BHD dialysis, followed by HDF dialysis two days later. All patients underwent also glucose continuous monitoring system, using iPro Continuous Glucose Monitor System (Medtronic MiniMed) starting just before the BHD, and ending five days later, two days after the HDF dialysis. Glycemic control was estimated as the mean blood glucose (MBG), the area under the glucose curve above 70 mg/dl ( $AUC_{>70}$ ) or 180 mg/dl ( $AUC_{>180}$ ), and the percentage of time above 70 mg/dl ( $t_{>70}$ ) or 180 mg/dl ( $t_{>180}$ ). Intraday glycemic variability was assessed as the standard deviation (SD) and the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE). Day-to-day glycemic variability was assessed as the mean of daily difference (MODD), that is the mean of the absolute difference among glucose values taken on 2 consecutive days at the same time.

**Results.** We observed a significant decrease of glycemic excursions during HDF dialysis. In particular, in type 2 diabetic patients, SD and MBG were lower with HDF compared to BHD.  $AUC_{>180}$  was lower during HDF. Moreover, the MAGE value was lower with HDF. The MODD value was significantly changed in BHD group, while no differences were recorded during HDF.

**Conclusions.** HDF seems to reduce greater glycemic excursions during the treatment compared to BHD: therefore, it could be more suitable for the treatment of type 2 diabetic patients with ESRD.

### Introduzione

Dagli ultimi dati disponibili, si è osservato un cospicuo aumento della prevalenza di pazienti diabetici in trattamento dialitico in Italia (dal 6% nel 1993 al 12%

nel 2008)<sup>(1)</sup>. È noto che il controllo glicemico sia strettamente correlato con le morbilità e la mortalità nello stadio terminale della nefropatia diabetica (ESRD) nei pazienti in dialisi. Lo scarso controllo glicemico, infatti, è associato con un aumento delle morbilità derivanti da cause vascolari, da complicanze diabetiche, dallo stato di malnutrizione che contribuiscono alla ridotta sopravvivenza nei pazienti diabetici in dialisi cronica<sup>(2)</sup>. La glicemia, quindi, deve essere monitorata in modo accurato, con frequenti determinazioni nei pazienti con ESRD, in particolare quelli con diabete. Nei pazienti in trattamento dialitico, con o senza diabete, infatti, possono verificarsi episodi di iper- e ipoglicemia attraverso vari meccanismi che includono la disfunzione renale, l'uremia e la tecnica di dialisi<sup>(3)</sup>. Inoltre, la farmacocinetica dell'insulina esogena e degli ipoglicemizzanti eventualmente assunti può essere alterata nell'ESRD, con differenti profili a seconda del metodo di dialisi<sup>(4)</sup>. Studi precedenti hanno suggerito che i classici indicatori del controllo glicemico quali l'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>), possono essere fuorvianti nei pazienti con ESRD a causa di interferenze analitiche, una minore emivita dei globuli rossi e anomali livelli di albumina<sup>(5)</sup>. Per evitare questo problema, sono state proposte nuove tecniche per il monitoraggio della variabilità glicemica; a questo proposito, il sistema di monitoraggio in continuo della glicemia (CGMS) ha dimostrato di essere un metodo affidabile per valutare le escursioni glicemiche rispetto al classico sistema di monitoraggio della glicemia capillare con il refllettometro<sup>(6)</sup>. Ulteriori studi suggeriscono che l'uso del CGMS in una popolazione di pazienti diabetici in trattamento dialitico cronico possa essere utile per una migliore personalizzazione del trattamento ipoglicemizzante, con un conseguente miglioramento del controllo glicemico senza aumentare il rischio di ipoglicemia<sup>(7)</sup>.

Su queste premesse, abbiamo deciso di condurre uno studio per confrontare le escursioni glicemiche in pazienti affetti da ESRD sottoposti a due diverse metodiche dialitiche, la bicarbonato dialisi (BHD) e l'emo-diafiltrazione (HDF). Abbiamo valutato le escursioni glicemiche sia nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 sia nei pazienti euglicemici per capire quale procedura sia da preferire.

## Materiali e metodi

### Disegno dello studio

Questo studio clinico è stato condotto presso il Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica e presso l'Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia.

Il protocollo dello studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e le sue modifiche e secondo le linee guida di buona pratica clinica. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale e tutti i pazienti hanno firmato un modulo di consenso informato prima di entrare a fare parte dello studio.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a due differenti tecniche di dialisi, BHD e HDF, iniziando con BHD e sottoponendosi a HDF due giorni dopo.

### Pazienti

Sono stati arruolati 36 soggetti, di entrambi i sessi, di età  $\geq 18$  anni, 16 con una condizione di euglicemia, e 20 affetti da diabete mellito di tipo 2 secondo i criteri sanciti dall'ESC (Società Europea di Cardiologia) e dall'EA-SD (Associazione Europea per lo Studio del Diabete)<sup>(8)</sup>. L'età media dei soggetti arruolati era di  $62,2 \pm 9,4$  anni. Le caratteristiche dei soggetti arruolati sono presentate nella tabella 1. Tutti i pazienti erano affetti da ESRD (definita da un tasso di filtrazione glomerulare [GFR]  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), con necessità della dialisi per sopravvivere e in trattamento dialitico regolare con sedute tre volte alla settimana da almeno 6 mesi. I soggetti sono stati esclusi se presentavano patologie che potessero influenzare il metabolismo glicemico, con l'eccezione del diabete mellito di tipo 2, come la sindrome di Cushing o alterazioni della funzionalità tiroidea o trattamento con steroidi o anti-infiammatori non steroidei.

Tabella 1. Parametri antropometrici dei pazienti al basale.

| Parametri                  |                  |
|----------------------------|------------------|
| N                          | 36               |
| Sesso (M/F)                | 20/16            |
| Diabete mellito (M/F)      | 12/8             |
| Età (anni)                 | $62,2 \pm 9,4$   |
| Peso (Kg)                  | $79,5 \pm 12,8$  |
| Altezza (m)                | $1,69 \pm 0,08$  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | $27,8 \pm 3,5$   |
| Circonferenza vita (cm)    | $94,7 \pm 15,9$  |
| Circonferenza addome (cm)  | $101,2 \pm 17,5$ |
| Circonferenza fianchi (cm) | $103,1 \pm 13,2$ |
| HbA <sub>1c</sub> (%)      | $7,1 \pm 2,2$    |
| FPG (mg/dl)                | $139 \pm 50$     |
| FPI ( $\mu$ U/ml)          | $19,6 \pm 7,2$   |
| Indice HOMA                | $6,5 \pm 5,1$    |
| TC (mg/dl)                 | $194,2 \pm 22,5$ |
| LDL-C (mg/dl)              | $132,3 \pm 18,2$ |
| HDL-C (mg/dl)              | $43,8 \pm 9,1$   |
| Tg (mg/dl)                 | $90,3 \pm 54,7$  |

I dati sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard (SD). BMI: indice di massa corporea; FPG: glicemia a digiuno; FPI: insuline mia a digiuno; TC: colesterolo totale; LDL-C: colesterolo LDL; HDL-C: colesterolo HDL; Tg: trigliceridi.

I soggetti con patologie infettive o infiammatorie acute o croniche, o i pazienti sottoposti a trapianto d'organo sono stati esclusi. Inoltre, i pazienti sono stati esclusi se avevano una storia di chetoacidosi o avevano

una retinopatia diabetica instabile o rapidamente progressiva, o neuropatia; un'alterata funzionalità epatica (definita come valori di transaminasi e/o di gamma-GT superiori a tre volte i limiti di laboratorio), o anemia grave. Sono stati esclusi i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (CVD) (con insufficienza cardiaca congestizia, classe NYHA I-IV, o una storia di infarto miocardico o ictus) o con eventi cerebrovascolari nei 6 mesi precedenti l'arruolamento nello studio.

Altre ragioni di esclusione sono state la presenza di patologie maligne, malnutrizione, vasculopatia, e malfunzionamento dell'accesso vascolare.

I pazienti ritenuti idonei sono stati contattati dagli investigatori di persona o per telefono.

## Parametri valutati

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame di screening iniziale che comprendeva l'anamnesi, l'esame obiettivo, i segni vitali, un elettrocardiogramma a 12 derivazioni. Abbiamo anche valutato al basale il valore di HbA<sub>1c</sub>, la glicemia a digiuno, l'insulinemia a digiuno, l'indice HOMA, e il profilo lipidico. A tutti i pazienti è stato posizionato un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia (*iPro*, Medtronic MiniMed), iniziato appena prima della BHD, e terminato cinque giorni più tardi, due giorni dopo l'HDF. Il controllo glicemico è stato stimato tramite i valori della glicemia media (MBG), l'area sotto la curva del glucosio sopra 70 mg/dl (AUC > 70) o 180 mg/dl (AUC > 180), e la percentuale di tempo trascorso con glicemia superiore a 70 mg/dl ( $t > 70$ ) o 180 mg/dl ( $t > 180$ ). La variabilità glicemica all'interno della stessa giornata è stata valutata come la deviazione standard (SD), il valore M e la media di ampiezza delle escursioni glicemiche (MAGE). La variabilità glicemica tra diverse giornate è stata valutata come la media delle differenze giornaliere (MODD).

La media delle differenze giornaliere (MODD) è stata calcolata dalla differenza assoluta tra i valori rilevati al CGMS appaiati nel corso di due successivi periodi di 24 ore ed è stato utilizzato per valutare la variabilità glicemica<sup>(9)</sup>. L'ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE), è stato calcolato come media aritmetica delle differenze tra picchi glicemici consecutivi e nadir<sup>(10,11)</sup>. Il valore M è una trasformazione logaritmica di una deviazione della glicemia da un arbitrario valore glicemico ideale<sup>(12)</sup>.

Per quanto riguarda i parametri di laboratorio, tutti i parametri sono stati determinati dopo 12 ore di digiuno. I campioni di sangue venoso sono stati prelevati per tutti i pazienti tra le 08.00 e le 09.00. Abbiamo utilizzato plasma ottenuto mediante aggiunta di Na<sub>2</sub>-EDTA, 1 mg/ml e centrifugato a 3000 g per 15 minuti a 4° C. Immediatamente dopo la centrifugazione, i campioni di plasma sono stati congelati e conservati a -80° C per non più di 3 mesi. Tutte le misurazioni sono state effettuate in un laboratorio centrale.

L'indice di massa corporea è stato calcolato come peso in chilogrammi diviso il quadrato dell'altezza in metri.

Il valore di glicemia capillare, necessaria per calibrare il sensore, è stato determinato utilizzando il glu-

cometro fornito ai pazienti all'inizio dello studio (One Touch Verio® Blood Glucose Monitoring System).

Il valore di emoglobina glicata è stato misurato con una tecnica di cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC) (Diamat, Bio-Rad, Stati Uniti d'America; valori normali 4,2-6,2%), con coefficienti di variazione (CSV) intra- e interdosaggio di <2%<sup>(13)</sup>.

Il valore di glicemia è stato determinato con il metodo della glucosio-ossidasi (GOD/PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) con CSV intra- e interdosaggio <2%<sup>(14)</sup>.

L'insulinemia è stata valutata con un metodo radioimmunoenzimatico (RIA) con l'insulina Phadiaseph (Pharmacia, Uppsala, Sweden) usando un secondo anticorpo per separare la frazione libera e quella legata all'anticorpo (con CSV intra- e interdosaggio pari a 4,6 e 7,3%, rispettivamente)<sup>(15)</sup>.

L'indice HOMA-IR è stato calcolato come prodotto della glicemia basale (mmol/l) e i livelli di insulina ( $\mu$ U/ml) diviso 22,5<sup>(16,17)</sup>.

I livelli di colesterolo totale e Tg sono stati determinati utilizzando tecniche enzimatiche<sup>(18,19)</sup> su di un analizzatore chimico (HITACHI 737; Hitachi, Tokyo, Japan); il CSV intra- e interdosaggio è stato di 1,0 e 2,1 per il colesterolo e 0,9 e 2,4 per i Tg. Il colesterolo HDL è stato misurato dopo precipitazione dell'apo B-contenente delle lipoproteine con acido fosfotungstenico<sup>(20)</sup>; i CSV intra- e interdosaggio erano 1,0 e 1,9, rispettivamente; i livelli di LDL-C sono stati calcolati con la formula di Friedewald<sup>(21)</sup>.

## Tecniche di dialisi

I pazienti erano in trattamento dialitico regolare con sedute della frequenza di tre volte alla settimana. Le procedure a cui sono stati sottoposti i pazienti sono state BHD e HDF, e l'indice di Kt/V variava da 1,18 a 1,32. La superficie dei filtri è stata adattata alle esigenze dei pazienti. La composizione del dializzato era la seguente: Na 139 mmol/l, K 2 mmol/l, HCO<sub>3</sub> 39 mmol/l, e Ca 1,25 mmol/l.

La bicarbonato dialisi è stata effettuata utilizzando membrane sintetiche a basso flusso altamente biocompatibili (polisulfone e poliamide) con un'area superficiale compresa tra 1,8 e 2,1 m<sup>2</sup>, con un flusso di sangue di 310 ± 20 ed un flusso del dializzato di 600 ± 100 ml/min, un tempo di dialisi di 220 ± 10 min e una perdita di peso di 620 ± 250 g/h.

L'emodiafiltrazione, invece, è stata effettuata utilizzando una tecnica "On-line" per la produzione del liquido di sostituzione. Il dializzato è stato preparato miscelando l'acqua ultrafiltrata facendola passare attraverso un ultrafiltro monouso, un concentrato acido liquido e bicarbonato liquido concentrato preparato online da una cartuccia di bicarbonato in polvere. Questa soluzione di sostituzione è stata poi resa ultrapura mediante il passaggio attraverso un secondo ultrafiltro. Il presente studio ha utilizzato poliamide ad alto flusso (2,1 m<sup>2</sup>) e membrane Helixone ad alto flusso (2,2 m<sup>2</sup>). Il flusso di sangue era 330 ± 30 ml/min con un flusso del dializzato di 600 ± 100 ml/min. Il tasso di ultrafiltrazione era 4000 ± 200 ml/h con una perdita di peso di 720 ± 230 g/h, in un tempo di dialisi di 220 ± 20 min<sup>(22,23)</sup>.

## Analisi statistica

La dimensione del campione è stata determinata sulla base del presupposto che un cambiamento atteso dell'AUC  $\geq 270$  mg/dl fosse  $270 \pm 743$  mg/dl. Sulla base di questo presupposto, è stato stimato che l'arruolamento di 36 soggetti fosse sufficiente a rifiutare l'ipotesi di nessun cambiamento del controllo glicemico con una potenza dell'80% ed un livello di significatività dell'1%. Le caratteristiche basali dei pazienti sono state analizzate con una statistica descrittiva. Le variabili distribuite normalmente sono state testate con test parametrici (t-test appaiati) e le variabili non normalmente distribuite con test non parametrici (test di Wilcoxon). Per tutti i test statistici e gli intervalli di confidenza, il livello di significatività è stato fissato a  $p < 0,05^{(24)}$ . La variabile primaria è stata misurata tramite CGMS e valutata mediante AUC. È stata anche valutata la percentuale di tempo trascorso (in base alla registrazione con il CGMS) in determinati intervalli di glicemia.

## Risultati

### Campione in studio

Sono stati arruolati 36 pazienti, il 55% era affetto da diabete mellito di tipo 2. Le caratteristiche dei pazienti arruolati sono presentate nella tabella 1.

## Variabilità glicemica

Il valore M ottenuto con HDF è risultato significativamente più basso rispetto a BHD sulle fasce orarie predefinite 7-8, 10-11, 17-18, e 23-24 ( $p < 0,05$  per tutti) (Figura 1). La glicemia media, calcolata dai valori riscontrati al CGMS, è risultata significativamente più alta con BHD rispetto ad HDF ( $131,3 \pm 23,4$  mg/dl vs  $139,4 \pm 19,4$  mg/dl,  $p < 0,05$ ). Inoltre, SD, e MAGE erano più bassi con HDF ( $p < 0,05$ ) (Figura 2). Il valore di MODD era significativamente variato con BHD, mentre non ci sono state differenze durante l'HDF.

Inoltre, l'AUC  $> 70$  era più bassa e l'AUC  $> 180$  più alta con BHD rispetto a HDF ( $p < 0,05$ ) (Figura 3).

## Ipoglicemia

L'emodiafiltrazione ha portato ad un minor tempo passato con glicemia  $< 70$  mg/dl e più tempo con glicemia tra 70 e 180 mg/dl rispetto a BHD (Figura 4).

## Discussione

Quando abbiamo preso in considerazione l'intero campione, includendo sia i pazienti diabetici sia i non diabetici, abbiamo registrato un migliore effetto della tecnica HDF rispetto a BHD sulla variabilità glicemica, con valore M, media glicemica, e MAGE ottenuti con

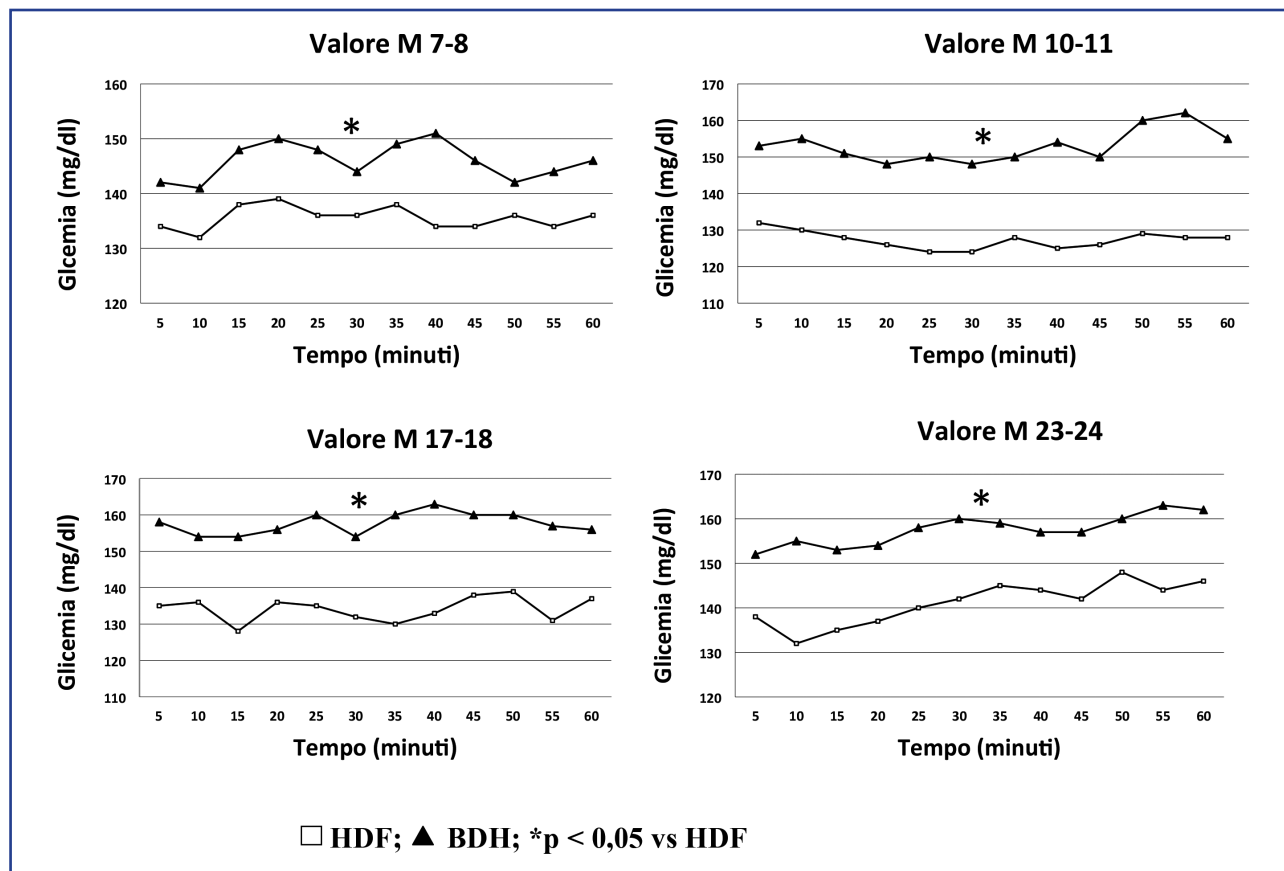


Figura 1. Valore M.

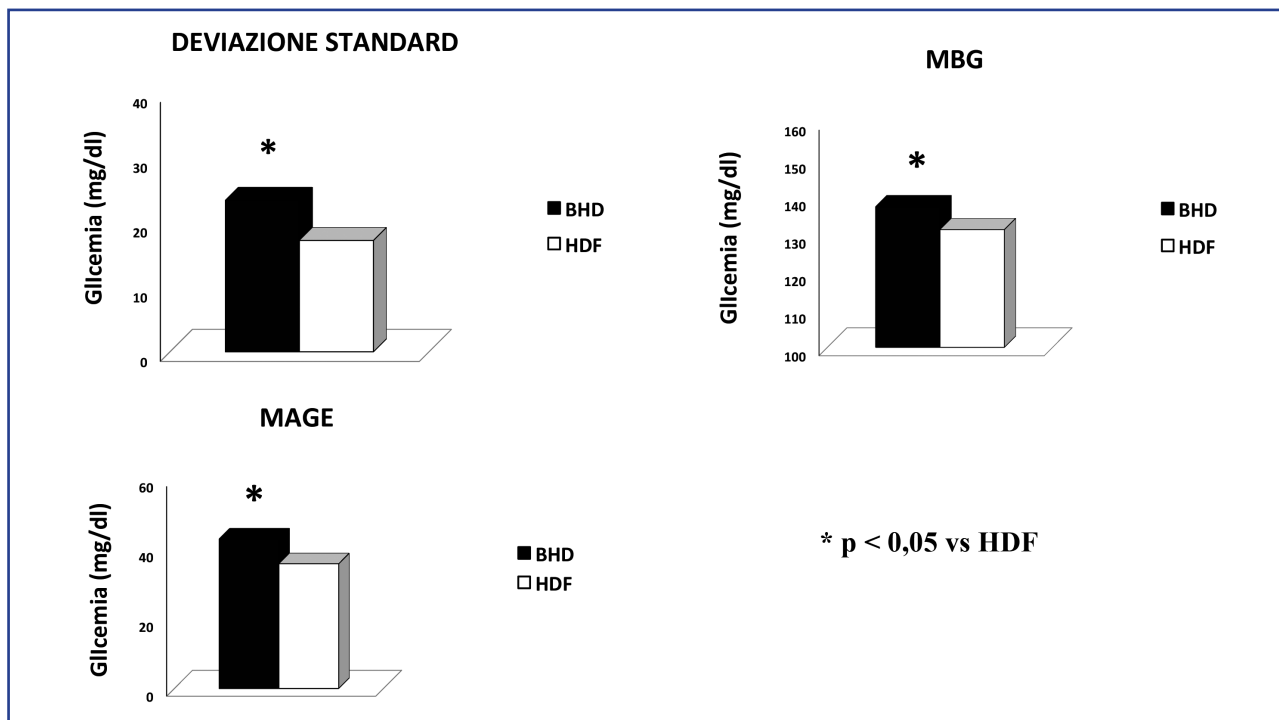


Figura 2. Escursioni glicemiche con BHD e HDF.

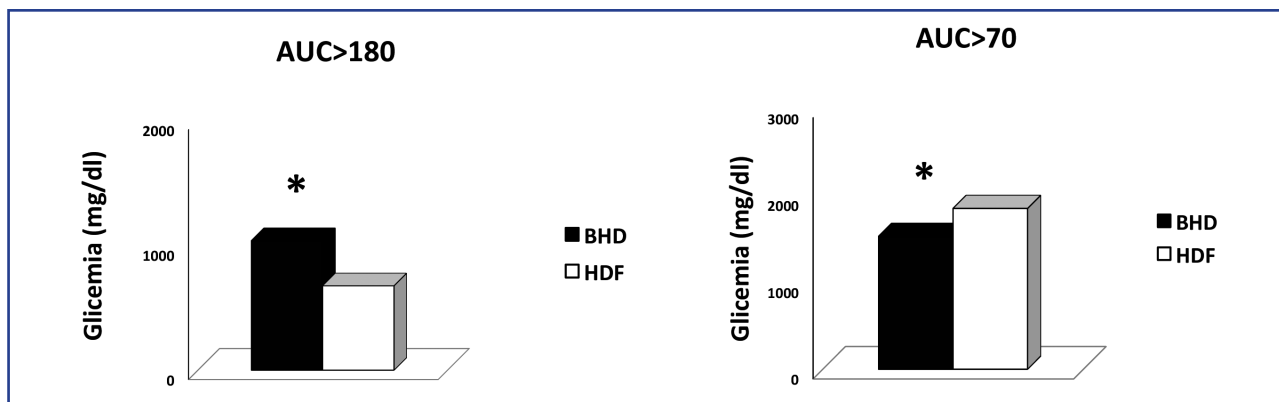


Figura 3. Area sotto alla curva con BHD e HDF.

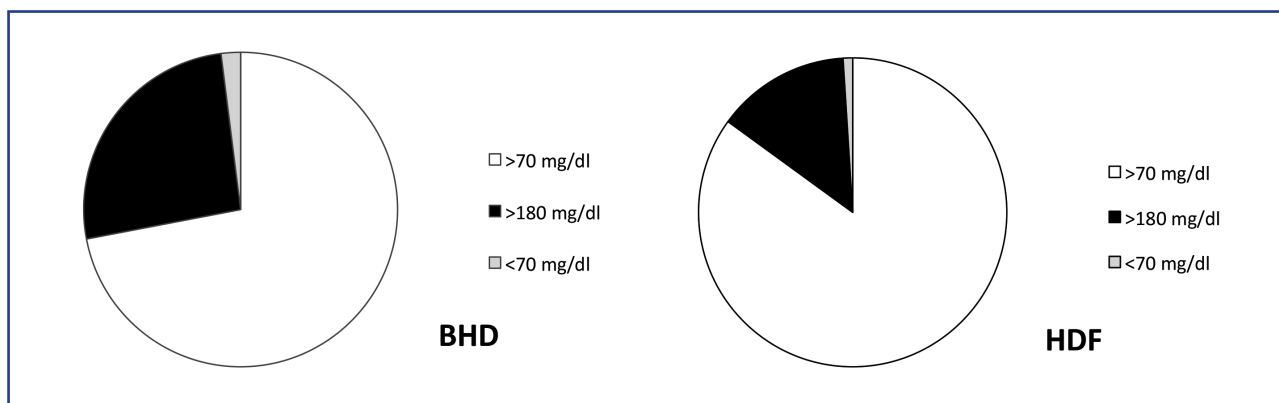


Figura 4. Percentuale di tempo passata sopra a 70 mg/dl o 180 mg/dl o sotto a 70 mg/dl.

HDF inferiori rispetto a quelli ottenuti con BHD. Lo stesso andamento è stato mantenuto quando abbiamo analizzato i dati isolando i pazienti diabetici e i non diabetici.

Dopo una accurata ricerca nella letteratura, possiamo dire che nessuno studio è stato pubblicato sul confronto tra diverse tecniche dialitiche in materia di variabilità glicemica. I risultati che abbiamo riportato si possono spiegare con i diversi metodi delle due dialisi. La differenza principale tra BHD e HDF consiste nel fatto che in BHD il sangue è separato dal fluido e purificato mediante una tecnica di trasporto diffusivo, mentre nell'HDF il sangue è miscelato con il fluido e purificato per convezione in una membrana con vasta area e con un tasso ad alto flusso.

La variabilità glicemica è un fenomeno complesso, più fluttuazioni della glicemia nello stesso individuo possono essere più dannose di un semplice episodio di iperglicemia acuta o, addirittura, di un'iperglicemia cronica stabile<sup>(25)</sup>. Per questo motivo, una tecnica di dialisi che riduca le escursioni glicemiche, potrebbe essere utile per ridurre le complicanze nei pazienti con ESRD.

Inoltre, abbiamo osservato, come atteso, una maggiore escursione glicemica nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto ai pazienti euglicemici. Ciò è in linea con quanto recentemente riportato da Jin et al.<sup>(26)</sup>. Questi autori hanno arruolato pazienti diabetici e non con diabetici malattia renale all'ultimo stadio che richiedevano emodialisi. I risultati di questo studio suggeriscono che i pazienti diabetici con ESRD avevano fluttuazioni glicemiche superiori rispetto ai pazienti con ESRD senza diabete, come evidenziato da maggiori media, deviazione standard, MAGE, e massima glicemia nel sangue.

## Conclusione

La tecnica di emodiafiltrazione sembra ridurre maggiormente le escursioni glicemiche rispetto a BHD: per questo motivo potrebbe essere più adatta per il trattamento dei pazienti diabetici affetti da diabete mellito di tipo 2 e ESRD.

## BIBLIOGRAFIA

1. Panzetta G, Basile C, Santoro A, Ancarani E, Costantini S, Guarnieri F, et al. Diabetics on dialysis in Italy: a nationwide epidemiological study. *Nephrol Dial Transplant* 23(12):3988-95, 2008.
2. Tzamaloukas AH, Murata GH, Zager PG, Eisenberg B, Avasthi PS. The relationship between glycemic control and morbidity and mortality for diabetics on dialysis. *ASAIO J* 39(4):880-5, 1993.
3. Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP, Lynch KE, Brent GA, Kalantar-Zadeh K. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial* 27(2):135-45, 2014.
4. Haviv YS, Sharkia M, Safadi R. Hypoglycemia in patients with renal failure. *Ren Fail* 22:219-23, 2000.
5. Lee KF, Szeto YT, Benzie IFF. Glyco haemoglobin measurement: methodological differences in relation to interference by urea. *Acta Diabetol* 39:35-39, 2002.
6. Derosa G, Salvadeo SA, Mereu R, et al. Continuous glucose monitoring system in free-living healthy subjects: results from a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 11(3):159-69, 2009.

7. Joubert M, Fourmy C, Henri P, Ficheux M, Lobbedez T, Reznik Y. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: The DIALYDIAB pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 107(3):348-54, 2015.
8. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Bette-ridge J, de Boer MJ et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28(1):88-136, 2007.
9. Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia* 8:342-8, 1972.
10. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gattewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19:644-55, 1970.
11. Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit* 17:CR9-13, 2011.
12. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. The M-value, an index of blood sugar control in diabetics. *Acta Med Scand* 177:95-102, 1965.
13. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of haemoglobin. Relevance to diabetes mellitus. *Science* 200:21-7, 1978.
14. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 16:716-730, 1999.
15. Heding LG. Determination of total serum insulin (IRI) in insulin-treated diabetic patients. *Diabetologia* 8:260-6, 1972.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-9, 1985.
17. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27:1487-95, 2004.
18. Klose S, Borner K. Enzymatische Bestimmung des Gesamtcholesterins mit dem [Enzymatic dosage of total cholesterol by Greiner Selective Analyzer (GSA II)]. *J Clin Chem Clin Biochem* 15:121-30, 1978.
19. Wahlefeld AW. Triglycerides determination after enzymatic hydrolysis. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods of Enzymatic Analysis*. 2<sup>nd</sup> English ed. New York: Academic Press; p. 18-31, 1974.
20. Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 34:1345-53, 1955.
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502, 1972.
22. Depner TA. Prescribing hemodialysis: a guide to urea modeling. Boston: Kluwer Academic, 1991.
23. Ahmad S, Misra M, Hoenich N, Daugirdas J. Hemodialysis Apparatus. In: *Handbook of Dialysis*. 4<sup>th</sup> ed. New York, NY; p. 59-78, 2008.
24. Winer BJ. *Statistical Principles in Experimental Design*. 2<sup>nd</sup> ed, McGraw-Hill, New York 1971.
25. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care* 36(2):S272-5, 2013.
26. Jin YP, Su XF, Yin GP, Xu XH, Lou JZ, Chen JJ et al. Blood glucose fluctuations in hemodialysis patients with end stage diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 29(3):395-9, 2015.