

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V03200166

Kontinuerlig glukosemonitorering af patienter med type 1- og type 2-diabetes i dialysebehandling

Mette Vadstrup¹, Tobias Bomholt¹, Kirsten Nørgaard², Ajenthen G. Ranjan², Marianne Rix¹, Thomas Almdal³, Therese Adrian¹, Bo Feldt-Rasmussen¹ & Mads Hornum¹

1) Nefrologisk Afdeling, Rigshospitalet, 2) Steno Diabetes Center, Copenhagen, 3) Medicinsk Endokrinologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;181:V03200166

HOVEDBUDSKABER

- Glykeret hæmoglobin A1c underestimerer formentlig middelblodglukosekoncentrationen hos patienter i hæmodialyse, mens validiteten ved peritonealdialyse er uafklaret.
- Kontinuerlig glukosemonitorering (CGM) giver et præcist mål for middelblodglukosekoncentrationen.
- CGM muliggør undersøgelse af nye indeksemål og kan formentlig forbedre den glykæmiske kontrol.

Kontinuerlig glukosemonitorering (CGM) blev godkendt i 1999 af U.S. Food and Drug Administration og vinder stigende udbredelse i glukosemonitorering ved diabetes. Endnu er erfaringerne med CGM hos patienter i dialyse dog begrænset i både klinisk og forskningsmæssig henseende. I denne artikel vil vi diskutere brugen af CGM hos patienter i hhv. hæmodialyse (HD) og peritonealdialyse (PD) baseret på en systematisk MEDLINE-søgning af relevant litteratur samt nationale og internationale retningslinjer.

For HD- og PD-grupperne er der usikkerhed omkring fortolkningen af glykeret hæmoglobin A1c (HbA_{1c})-niveauet, og blandt andet på den baggrund har CGM potentiale til at forbedre den glykæmiske kontrol. HbA_{1c}-niveauet benyttes hos patienter med diabetes til monitorering af middelværdien af blodglukose i de seneste 3-4 måneder. Ved type 2-diabetes anbefales 2-4 målinger af HbA_{1c}-niveauet årligt [1], hvorimod patienter med type 1-diabetes oftest får kontrolleret HbA_{1c}-niveauet 3-4 gange om året tilpasset det individuelle behov [2]. Klinisk er HbA_{1c} den mest anvendte glykæmiske markør og har historisk, sammen med kapillærmålinger, udgjort grundlaget for monitorering af glukoseniveauet hos patienter med diabetes. Studier af patienter med diabetes og dialysekrævende nyresvigt har imidlertid vist, at man ved benyttelsen af HbA_{1c}-niveauet formentlig underestimerer middelværdien af blodglukose. Bedst undersøgt er gruppen af patienter med type 2-diabetes i HD, hvor HbA_{1c}-niveauet er valideret mod middelværdien af interstitiel glukose målt ved CGM [3-5]. Disse studier har vist, at middelblodglukoseværdien estimeret fra HbA_{1c} er lavere end middelværdien af interstitiel glukose målt ved CGM [3-5]. Hos patienter med diabetes i PD er evidensen for brugen af HbA_{1c}-niveauet mere sparsom og ikke entydig [6, 7]. Disse studier har få inkluderede patienter og antal dage med CGM-målinger, hvilket besværliggør vurderingen af validiteten ved måling af HbA_{1c}-niveauet hos patienter i PD.

Referenceværdierne for HbA_{1c}-niveauet og korrelationen til blodglukosekoncentrationen er fastlagt hos patienter uden svær nyrepåvirkning og med normal erythrocytlevevid på ca. 120 dage. Hos patienter i HD og PD er

erythrocytlelivetiden fundet at være nedsat, hvilket bidrager til et øget behov for behandling med erythropoiesestimulerende midler (ESA) [8]. Årsagen til et falsk lavt HbA_{1c}-niveau er formentlig, at ESA-behandling og jerninfusion medfører øget tilførsel af nye ikkeglykerede erythrocytter til cirkulationen. Yderligere vil den reducerede erythrocytlevetid medføre en reduktion i den tid erythrocytterne kan glykosyleres, hvilket også kan tænkes at påvirke HbA_{1c}-niveauet [9].

Usikkerheden omkring tolkning af middelblodglukoseværdien målt ved HbA_{1c} hos patienter med diabetes i HD og PD medfører et ønske om alternative metoder til monitorering af glukoseniveauet hos denne patientgruppe.

GENERELT OM KONTINUERLIG GLUKOSEMONITORERING OG SAMMENLIGNING AF KONTINUERLIG GLUKOSEMONITORERING-MODELLER

CGM måler interstitiel glukose, som i løbet af 5-15 minutter ekvilibrerer med blodglukosekoncentrationen, hvilket bevirker, at CGM-resultaterne indirekte er et udtryk for patientens blodglukoseniveau. Glukoseværdierne måles med en enzymatisk sensor i alle modeller fraset Eversense XL, som benytter fluorescerende lys. Afhængigt af CGM-modellen måles sensorglukose hvert 5.-15. minut i en periode på 7-180 dage.

CGM-modeller opdeles i to typer: blindede og åbne. Den blindede type aflæses af klinikerne, og brugeren kan ikke se resultaterne, mens de opsamles. Denne type er velegnet til forskning og statusvurdering, da resultaterne ikke kan påvirke patientens adfærd mht. kost eller antidiabetisk behandling. De blindede modeller omfatter iPro2 og Envision Pro (Figur 1), og derudover kan Dexcom G6 blindes. De øvrige CGM-modeller er åbne, hvilket vil sige, at de tillader brugeren løbende at aflæse glukoseværdierne. De åbne CGM-modeller underinddeles i realtid-CGM (rtCGM) og intermittently viewed CGM (iCGM). rtCGM transmitterer automatisk sensorglukoseværdier til en modtager, og dette muliggør en konstant overvågning af sensorglukose og en trendpil, der indikerer, om sensorglukoseværdien er stigende eller faldende. Desuden kan rtCGM også give advarselsalarm i tilfælde af hypo- eller hyperglykæmi. Nuværende modeller, der muliggør en realtid-funktion, er Dexcom G6, Guardian Connect og Eversense XL. iCGM omfatter modellen FreeStyle Libre, som viser en aktuell glukosemåling samt de forrige otte timers målinger.

FIGUR 1 / Envision Pro er blindet kontinuerlig glukose-monitorering til professionelt brug. Forrest i midten ses sensor-transmitterdelen. Denne videresender sensorglukoseværdierne til en modtagerenhed. Modtagerenheden kan være en smartphone eller en computer. Sensoren indskydes med sensorapplikatoren, som ses til højre.



Der findes seks markedsførte CGM-modeller, alle med forskellige styrker og svagheder (Tabel 1) [10-16]. Der findes på nuværende tidspunkt fire modeller, der er godkendt til brug hos patienter i HD og PD (Ipro2, Envision Pro, Guardian Connect og Eversense XL). For de øvrige modeller (Dexcom G6 og FreeStyle Libre) tages der forbehold for, at de ikke er valideret hos dialysepopulationen. For at kunne sammenligne nøjagtigheden af de forskellige systemer benyttes gennemsnitlig absolut relativ forskel (MARD). MARD udregnes som den gennemsnitlige forskel mellem blodglukoseværdier og CGM-værdier. En lav procentsats afspejler derfor en øget nøjagtighed af CGM-værdierne. Det gælder for alle systemer, at MARD er højest ved de laveste blodglukoseværdier, hvorfor det med systemerne er en smule mere usikkert at detektere hypoglykæmi end hyperglykæmi.

TABEL 1 / Oversigt over de seks markedsførte kontinuerlig glukosemonitorering-modeller.

	Abbott FreeStyle Libre [10]	Dexcom G6 [11, 12]	Medtronic Ipro2 [13]	Medtronic Envision Pro [14]	Medtronic Guardian Connect [15]	Eversense XL [16]
Godkendt alder for brug, år	> 4	> 2	Alle aldre	> 14	> 14	> 18
Tilladt til HD	Nej	Nej	Ja	Ja	Ja	Ja
Tilladt til PD	Nej	Nej	Ja	Ja	Ja	Ja
Åben CGM	Ja	Ja	Nej	Nej	Ja	Ja
Blindet CGM	(Ja) ^a	(Ja) ^b	Ja	Ja	Nej	Nej
Realtid aflæsning	Nej	Ja	Nej	Nej	Ja	Ja
Intermitterende aflæsning	Ja	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
Sensorens levetid, dage	14	10	7	7	7	180
Sensorens måleinterval, mmol/l	2,2-27,8	2,2-22,2	2,2-22,2	2,2-22,2	2,2-22,2	2,2-22,2
Kalibreringshyppighed	0	0	4 × dgl.	0	2 × dgl.	2 × dgl.
Nøjagtighed, MARD ^c , %	9,5	9,8	11	11	9,1	11,6
Modtagerenhed	Smartphoneapp eller Libre-læser	Smartphoneapp eller Dexcom-modtager	Tilkobles computer hvorved data aflæses	Smartphoneapp sender automatisk data til klinikerne	Smartphoneapp	Smartphoneapp
Kan påsættes og fjernes af patient	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej ^d
Alarm ved hypo- eller hyperglykæmi	Nej	Ja	Nej	Nej	Ja	Ja

CGM = kontinuerlig glukosemonitorering; MARD = gennemsnitlig absolut relativ forskel; HD = hæmodialyse; PD = peritonealdialyse.

a) Findes i en blindet version som FreeStyle Libre Pro.

b) Kan indstilles som en blindet CGM via systemet Clarity.

c) Oplyst af firma.

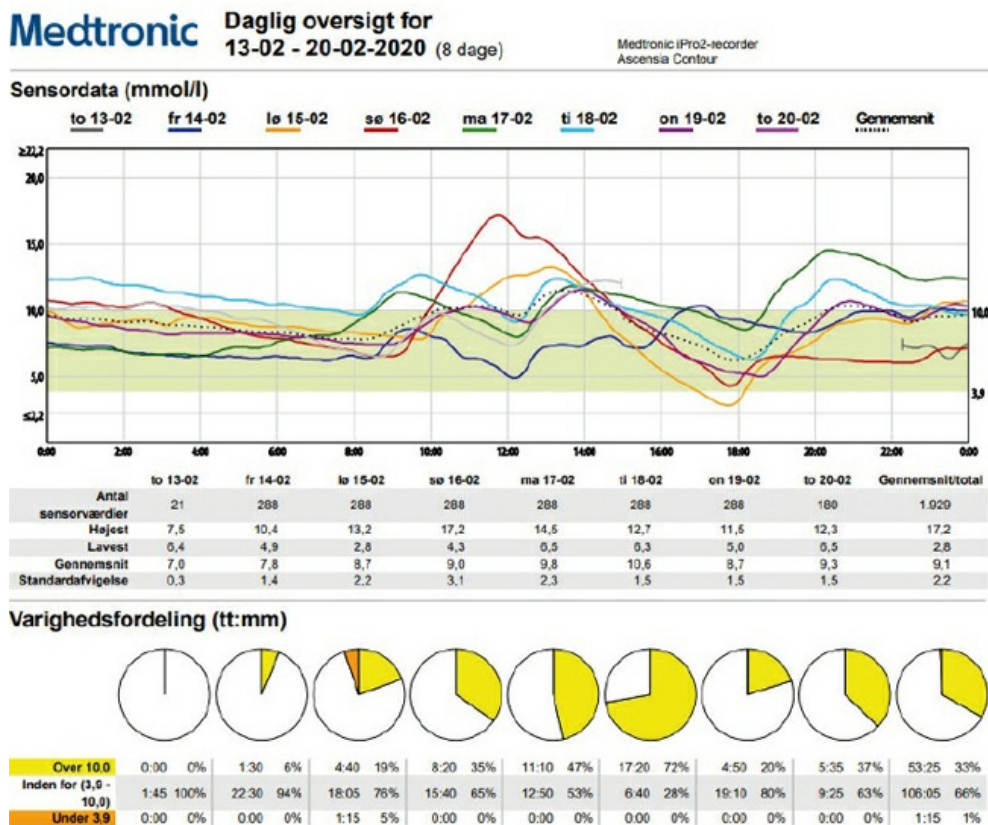
d) Sensoren indsættes i overarmen ved et operativt indgreb (5-mm-incision) i lokalbedøvelse.

KLINISK BRUG AF KONTINUERLIG GLUKOSEMONITORERING

I de danske guidelines anbefales anvendelse af CGM til alle, der har type 1-diabetes og ønsker daglig brug. Det er dog fortsat svært at få bevilliget en CGM, som i visse tilfælde skal betales af kommunen og i andre af regionen. Ved type 2-diabetes anbefales CGM til periodisk brug ved behov for justering af antidiabetisk behandling ved dysregulering [17]. Særlige indikationer er asymptomatisk eller svær hypoglykæmi, behov for integration med insulinpumpe og problemer ved fingerprik, men der kan være andre indikationer i regionale retningslinjer [17]. Dialysebehandling for patienter med type 2-diabetes er ikke angivet som en særskilt indikation for brugen af CGM.

CGM måler sensorglukoseværdier i monitoreringsperioden og derudover beregnes også den glykæmiske variabilitet (risiko for hypo- eller hyperglykæmi) samt tidsfordelingen i hypo-, normo- eller hyperglykæmiske niveauer (Figur 2). Historisk har CGM-målinger været rapporteret meget forskelligt. I 2019 blev der publiceret en international guideline for analyse og behandlingsmål ud fra CGM (Tabel 2) [18]. Ved måling med CGM anbefales mindst 14 dage med målinger 70% af tiden, da dette er påvist at korrelere til middelværdien af HbA_{1c} [18]. Et væsentligt indeksemål er tid i niveau, som er den procentuelle tid, hvor sensorglukoseniveauet ligger på 3,9-10,0 mmol/l (standardindstillingen). Begrebet beskriver den tid, hvor personen har været i et optimalt glukoseniveau. Tilsvarende beskriver tid over niveau og tid under niveau den procentuelle tid, hvor sensorglukoseniveauet har ligget hhv. over og under normalområdet. For patienter med type 1- og type 2-diabetes og kronisk nyrepåvirkning er anbefalingen, at 50% bør være i tid i niveau, < 1% i tid under niveau, og for tid over niveau bør der maksimalt være 50% 10,0 mmol/l og 10% over 13,9 mmol/l [18]. Denne anbefaling omfatter dog ikke specifikt patienter i dialyse, og anbefalingerne for denne patientgruppe vedrørende tid over, under og i niveau er derfor uafklaret.

FIGUR 2 / Uddrag af kontinuerlig glukosemonitorering-datarapport fra Medtronic Ipro2. Øverst ses sensorglukoseværdier for hver enkelt dag, hvor den stiplede linje viser middelværdien. Under kurverne ses en opgørelse over antallet af sensorglukoseværdier samt højeste og laveste målinger. Middelværdien ses for hver enkelt dag og for hele perioden. Nederst ses tid over niveau, tid i niveau og tid under niveau. Dette er vist både grafisk og skematisk for hver enkelt dag og længst til højre for den samlede dataopsamlingsperiode.



TABEL 2 / Indeksmål for kontinuerlig glukosemonitorering anbefalet til klinisk brug [18].

Mål	Kommentar
Antal dage med CGM	Anbefales ≥ 14 dage
% aktivtid for CGM	Anbefales i 70% af tiden
Middelværdien af sensorglukoseværdier	-
Glucose management indicator	-
Glukosevariabilitet	CV
Tid over niveau	Niveau 2: % tid med sensorglukoseniveau $> 13,9$ mmol/l Niveau 1: % tid med sensorglukoseniveau 10,1-13,9 mmol/l
Tid i niveau	% tid med sensorglukoseniveau 3,9-10,0 mmol/l
Tid under niveau	Niveau 1: % tid med sensorglukoseniveau 3,0-3,8 mmol/l Niveau 2: % tid med sensorglukoseniveau $< 3,0$ mmol/l

CV = variationskoefficient; CGM = kontinuerlig glukosemonitorering.

CGM muliggør desuden vurdering af glukoseniveauet om natten, hvor det traditionelt har været svært at identificere hypoglykæmi. Glukosevariabilitet udtrykker fluktuationer i sensorglukoseværdier og beskrives med indeksmålene standarddeviation (SD) og variationskoefficient (CV). CV udregnes ved at dividere SD med middelværdien af sensorglukoseværdierne og et CV $\geq 36\%$ definerer en øget risiko for hypoglykæmi. Hvilken betydning glykæmisk variabilitet har på overlevelse og risiko for senkomplikationer ved diabetes er endnu uafklaret for patienter både med og uden nyresvigt [19].

For gruppen af patienter i HD er det beskrevet, at blodglukoseniveauet er lavere på dialysedage end på ikkedialysedage [20-22]. Ved brug af CGM kan middelsensorglukoseværdien vurderes særskilt på dialysedage og ikkedialysedage, hvilket muliggør en differentieret antidiabetisk behandling.

DISKUSSION

Måling af HbA_{1c}-niveauet er den mest udbredte metode til glykæmisk monitorering af patienter, der har diabetes og er i HD og PD, selvom der, særligt for gruppen af patienter i HD, foreligger nogen evidens for, at HbA_{1c}-niveauet er en usikker markør [3-5]. Ved brug af CGM hos patienter i dialyse undgås de fejlkilder, der påvirker HbA_{1c}-niveauet, og CGM kan derfor give en mere præcis vurdering af middelblodglukosekoncentrationen. Desuden kan uerkendt hypoglykæmi identificeres, og dermed kan den antidiabetiske behandling justeres på et mere kvalificeret grundlag.

Det er veldokumenteret, at stram glykæmisk kontrol forsinket progressionen af mikrovaskulære senkomplikationer hos patienter med diabetes, men man ved også, at stram glykæmisk kontrol øger risikoen for hypoglykæmi [23]. I ACCORD-studiet fik patienter med type 2-diabetes og kardielle risikofaktorer enten intensiv glykæmisk kontrol (HbA_{1c} < 42 mmol/mol (6%)) eller standardbehandling (HbA_{1c} på 53-62 mmol/mol (7,0-7,9%)) [24]. Intensiv glykæmisk kontrol var associeret med en øget mortalitet. På baggrund af disse fund og fordi der er en øget incidens af hypoglykæmi hos patienter i dialyse anbefales det i de internationale nefrologiske guidelines fra 2012, at HbA_{1c}-niveauet bør være mindst 53 mmol/mol (7%) for patienter med diabetes og dialysekrævende nyresvigt [25]. I seneste guidelines fra Kidney Disease Improving Global Outcomes fremhæves CGM som en

mulighed for patienter i dialyse, hvor validiteten af HbA_{1c}-niveauet er lav [26].

Evidensen for brug af CGM hos patienter i dialyse er meget begrænset. Resultaterne af to mindre studier har indikeret en positiv effekt af CGM hos patienter i HD. I studiet af *Képenékian et al* bar deltagerne en rtCGM i ca. to dage (n = 28, followup efter tre måneder) [27], og i studiet af *Joubert et al* blev iCGM brugt i fem dage (n = 15, followup efter seks uger) [28]. Resultaterne, som var blevet målt med CGM, blev i begge studier vurderet af en endokrinolog mhp. justering i den antidiabetiske behandling. Ved opfølgning i studiet af *Képenékian et al* var HbA_{1c} reduceret fra 68 ± 11 mmol/mol til 60 ± 11 mmol/mol (8,4% ± 1,0% til 7,6% ± 1,0%) og fra 51 ± 11 mmol/mol til 47 ± 11 mmol/mol (6,9% ± 1,5% til 6,5% ± 1,5%) i studiet af *Joubert et al*. Den forbedrede glykæmiske kontrol medførte ikke en øget incidens af hypoglykæmi vurderet ved CGM [27, 28]. Effekten af CGM på glykæmisk kontrol er bedre undersøgt hos nyrraske personer med diabetes, hvor et observationsstudie (n = 1.365) med daglig brug af FreeStyle Libre i 12 måneder medførte en reduktion i HbA_{1c} fra 64 mmol/mol (8%) ved baseline til 60 mmol/mol (7,6%) efter 12 måneders opfølgning [29].

Ved brug af CGM til dialysepopulationen vil der være praktiske aspekter, som kan være en hindring, særligt for de mest svækkede patienter i dialyse. Nogle modeller kræver daglige kapillærmålinger mhp. kalibrering af CGM-systemet, hvilket kan være en udfordring for nogle patienter. Ligeledes vil daglig brug kræve selvstændig håndtering af systemet. Alternativt kan CGM af den blinde type benyttes periodisk under vejledning af dialysepersonale og f.eks. være en del af den rutinemæssige statusvurdering, som de fleste patienter i HD får foretaget flere gange årligt. En tilsvarende model kunne benyttes til patienter i PD.

CGM er en teknologi i hastig fremgang til glykæmisk monitorering. CGM har en række fordele frem for måling af HbA_{1c}-niveauet, men også nogle begrænsninger, som primært er relateret til udgiftsniveauet og udfordringer for svækkede patienter med at betjene CGM. Formentlig bliver CGM-modellerne billigere med tiden, ligesom brugervenlighed og målenøjagtighed forbedres. CGM til glykæmisk kontrol kan være et alternativ til måling af HbA_{1c}-niveauet for patienter i dialyse, hvor HbA_{1c}-niveauet kan være upræcist.

KORRESPONDANCE: *Tobias Bomholt*. E-mail: tobias.bomholt@regionh.dk

ANTAGET: 27. maj 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Continuous glucose monitoring of patients with type 1- and type 2 diabetes on haemodialysis

Mette Vadstrup, Tobias Bomholt, Kirsten Nørgaard, Ajenthen G. Ranjan, Marianne Rix, Thomas Almdal, Therese Adrian, Bo Feldt-Rasmussen & Mads Hornum

Ugeskr Læger 2019;181:V03200166

Studies indicate, that the glycated haemoglobin (HbA_{1c}) level underestimates the mean blood glucose level in patients with Type 1- and Type 2 diabetes on haemodialysis. In patients receiving peritoneal dialysis the validity of HbA_{1c} level is undetermined. Continuous glucose monitoring (CGM) could be an option for patients with diabetes receiving dialysis to assess the mean blood glucose level independently of the HbA_{1c} level. In addition, CGM makes it possible to investigate periodic hypo- and hyperglycaemia and glucose variability. The evidence for the use of CGM in the dialysis population is limited but could represent an improved approach to glycaemic

control.

LITTERATUR

1. Dansk Endokrinologisk Selskab. Behandling og kontrol af type 2 diabetes. www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrol-nyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandling-blodtryksbehandling-glp1-og-dpp4, 2019 (2. nov 2019).
2. Dansk Endokrinologisk Selskab. Type 1 diabetes mellitus. www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/3-type-1-diabetes-mellitus, 2019 (3. dec 2019).
3. Riveline JP, Teynie J, Belmouaz S et al. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2866-71.
4. Hayashi A, Takano K, Masaki T et al. Distinct biomarker roles for HbA1c and glycated albumin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. *J Diabetes Complications* 2016;30:1494-9.
5. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV et al. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology (Carlton)* 2012;17:182-8.
6. Oei E, Samad N, Visser A et al. Use of continuous glucose monitoring in patients with diabetes on peritoneal dialysis: poor correlation with HbA1c and high incidence of hypoglycaemia. *Diabet Med* 2016;33:e17-e20.
7. Qayyum A, Chowdhury TA, Oei E et al. Use of continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus on peritoneal dialysis: correlation with glycated hemoglobin and detection of high incidence of unaware hypoglycemia. *Blood Purif* 2016;41:18-24.
8. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV et al. Red blood cell survival in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;58:591-8.
9. Ng JM, Cooke M, Bhandari S et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2010;33:2310-3.
10. Abbott FreeStyle Libre. Brugervejledning. <https://freestylediabetes.dk/images/uploads/documents/Libre-Manual-DK-ART28697-101-rev-A.pdf> (25. nov 2019).
11. Dexcom. Start her. https://s3-us-west-2.amazonaws.com/dexcompdf/LBL016323_Rev+001+Start+Here+Guide+G6+OUS+DA.pdf (22. nov 2019).
12. Dexcom. Sådan bruger du din G6. https://s3-us-west-2.amazonaws.com/dexcompdf/LBL016310+Rev+001+G6+Using+your+G6+OUS+DA+mmolL_WEB.pdf (22. nov 2019).
13. Medtronic. Ipro2 - Brugsanvisning. https://carelink.minimed.eu/marcom/ipro2/en/iPro2_User_Guide-en.pdf (1. nov 2019).
14. Medtronic. Envision pro CGM system Training for the healthcare professional. Medtronic 2019.
15. Medtronic. Guardian connect - system user guide. Medtronic. https://www.medtronicdiabetes.com/sites/default/files/library/download-library/user-guides/guardian-connect-v3_2/us-manual.pdf, 2017 (30. jan 2020).
16. Eversense XL. Brugervejledning. https://global.eversenseddiabetes.com/sites/default/files/2019-09/LBL-1402-08-101_Rev_A_Eversense_User_Guide_mmol_DA_press-quality.pdf (22. nov 2019).
17. Dansk Endokrinologisk Selskab. Kontinuerlig glukosemåling (CGM) og flash glukosemåling (FGM) til børn, unge og voksne. www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/7-cgm-og-fgm-til-born-unge-og-voksne, 2017 (11. nov 2019).
18. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593-603.
19. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:221-30.
20. Kazempour-Ardebili S, Lecamwasam VL, Dassanyake T et al. Assessing glycaemic control in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1137-42.
21. Sobngwi E, Ashuntantang G, Ndounia E et al. Continuous interstitial glucose monitoring in non-diabetic subjects with end-stage renal disease undergoing maintenance haemodialysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:22-5.
22. Gai M, Merlo I, Dellepiane S et al. Glycaemic pattern in diabetic patients on hemodialysis: continuous glucose monitoring (CGM) analysis. *Blood Purif* 2014;38:68-73.

23. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
24. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
25. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
26. KDIGO. Kdigo clinical practice guideline on diabetes mangement in chronic kidney disease, 2019. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/03/KDIGO-Diabetes-Management-in-CKD_Public-Review.pdf (7. feb 2020).
27. Képénékian L, Smagala A, Meyer L et al. Continuous glucose monitoring in hemodialyzed patients with type 2 diabetes: a multicenter pilot study. *Clin Nephrol* 2014;82:240-6.
28. Joubert M, Fourmy C, Henri P et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: the DIALYDIAB pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:348-54.
29. Fokkert M, van Dijk P, Edens M et al. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;7: e000809.