

## Sistema ibrido avanzato ad ansa chiusa (AHCL) per il monitoraggio della glicemia e la microinfusione automatica di insulina in dialisi

Nefrologo in corsia

Ramona Nicotera<sup>1</sup>, Raffaele Mancini<sup>2</sup>, Giovanni Mazzitello<sup>3</sup>, Barbara Danieli<sup>4</sup>

1 Dirigente Medico, SSD Nefrologia e Dialisi, P.O. Soverato, ASP CZ

2 Dirigente Responsabile, SSD Diabetologia Territoriale, ASP CZ

3 Direttore F.F., SSD Nefrologia e Dialisi, P.O. Soverato, ASP CZ

4 Infermiere Professionale SSD Nefrologia e Dialisi P.O. Soverato, ASP CZ



Ramona Nicotera

**Corrispondenza a:**

Ramona Nicotera

Cell 3408795163

SSD di Nefrologia e Dialisi

P.O. Soverato (CZ)

Via Carlo De Cardona n°98

Email: ramona.nicotera@gmail.com

### ABSTRACT

La gestione del diabete mellito in emodialisi presenta elevata complessità per l'incremento della variabilità glicemica e del rischio ipoglicemico. L'uso di tecnologie applicate al diabete ha dimostrato di migliorare il controllo glicemico, tuttavia i dati nei pazienti dializzati sono limitati.

**Scopo.** Descrivere l'efficacia e la sicurezza del sistema AHCL minimed 780G in un paziente emodializzato in fase stabile e durante il ricovero in Unità di Terapia Intensiva (UTI).

**Caso.** Paziente di anni 47, affetto da rigetto cronico di trapianto, complicato da Diabete Mellito post-trapianto (DPT) e cardiopatia ischemica cronica. Si presenta in terapia insulinica multiniettiva MDI con ridotta compliance e necessità di aggiustamenti terapeutici in relazione a ipoglicemie e variabilità glicemica giornaliera e intradialitica. È stata posta indicazione a utilizzo di sistema integrato avanzato CGM+microinfusore di insulina (AHCL). I dati a 3 mesi hanno evidenziato il raggiungimento degli obiettivi terapeutici per i pazienti fragili con comorbidità; sono stati confermati anche in un successivo ricovero in UTI per episodio di polmonite e insufficienza respiratoria. Il fabbisogno insulinico basale è stato adeguato dall'algoritmo PID in modo automatico con adattamento quotidiano della dose di insulina, anche in occasione delle sedute emodialitiche.

**Conclusioni.** L'utilizzo del sistema AHCL si è dimostrato sicuro, efficace e flessibile nel raggiungimento del compenso metabolico sia durante la dialisi che nei periodi interdialitici ed anche durante una grave acuzie, con un ottimo controllo dei valori glicemici durante la stessa.

**PAROLE CHIAVE:** Nefropatia diabetica, CGM, HbA1c, Emodialisi, AHCL

## Introduzione

La nefropatia diabetica è una delle principali cause di insufficienza renale cronica con progressione fino agli stadi terminali (ESRD) [1, 2]. Nel 2014 era riconosciuta come causa di insufficienza renale nel 50% degli affetti nei Paesi più sviluppati [3]. Nel 2017 negli Stati Uniti è stato evidenziato un aumento costante dell'incidenza di ESRD dovuta essenzialmente al diabete (circa il 47% dei casi). In Italia il 30-40% dei pazienti diabetici (oltre 1 milione) sviluppa una nefropatia diabetica con prognosi variabile [3].

I pazienti in dialisi affetti da diabete mellito presentano un rischio più elevato, quasi il doppio, di morbilità e mortalità. Si mette in evidenza una maggiore probabilità di andare incontro a processi infettivi e a eventi cardiovascolari, tra cui la morte cardiaca improvvisa, lo stroke e la cardiopatia ischemica, spesso silente [1–4].

I pazienti affetti da insufficienza renale cronica avanzata hanno mostrato profili metabolici estremamente eterogenei, con casi di grave resistenza insulinica e casi di alto rischio di ipoglicemia a causa della ridotta gluconeogenesi renale, frequente uso di insulina e disregolazione degli ormoni controregolatori; si è osservata, in alcuni casi, anche la normalizzazione dell'emoglobina glicata (HbA1c mmol/l) con l'ingresso in dialisi, legata al miglioramento della sensibilità insulinica con la rimozione delle tossine uremiche [4–6]. Si evidenziano anche importanti fluttuazioni della glicemia durante la seduta e nel periodo interdialitico, con il contributo non trascurabile del dialisato e della membrana dialitica. Si parla di un vero e proprio squilibrio ("glycemic disarray"), con il rebound dell'iperglicemia dopo la dialisi e nel giorno di non dialisi. Si stima una perdita media di glucosio nel dialisato di circa 15-30 g per sessione [7–9]. Lo stesso dialisato e le membrane dialitiche possono condizionare picchi iperglicemici dopo la seduta dialitica, perché intervengono sulla cinetica dell'insulina: questa viene facilmente rimossa dal plasma grazie alle sue piccole dimensioni molecolari e il ridotto legame proteico; viene inoltre adsorbita dalla membrana dialitica: c'è una maggiore interazione con il polisulfone. Da considerare, infine, le risposte degli ormoni controregolatori, che vengono rilasciati in risposta all'ipoglicemia intradialitica [12–15].

Alcuni lavori in letteratura hanno indagato l'andamento glicemico nel paziente diabetico e non diabetico durante la dialisi. J. E. Burmeister e coll. mettono in evidenza le differenze tra le concentrazioni di glucosio intradialitiche – 4 misurazioni – in 20 pazienti diabetici con diversi livelli di glicemia predialitica, a parità di condizione terapeutica, utilizzando dialisati con glucosio (55 o 90 mg%) e senza glucosio. Sono state prese in esame 3 sedute emodialitiche a distanza di 7 giorni l'una dall'altra. Ne è emerso che coloro che presentavano una glicemia pre-dialitica più bassa (<140 mg%) erano proprio i pazienti che andavano incontro a ipoglicemia intradialitica con dialisato privo di glucosio o con glucosio pari a 55 mg% ( $p = 0,005$ ; IC 95%). I pazienti con glicemia pre-dialitica  $\geq 140$  mg% andavano anch'essi incontro a valori glicemici molto bassi durante la dialisi, ma solo con dialisato privo di glucosio. Gli stessi autori rimarcano in un altro lavoro come a differenti concentrazioni di glucosio nel dialisato (senza glucosio, 55 mg% di glucosio, 90 mg% di glucosio) corrisponde una tendenza costante al rischio ipoglicemico in pazienti diabetici, quando si ricorre a un bagno privo di glucosio o con una concentrazione di glucosio di 55 mg% [10, 11].

Un aspetto da non trascurare nei pazienti diabetici è la mancata piena aderenza all'automonitoraggio della glicemia, a causa del disagio nel pungersi le dita. In un'analisi condotta in Cina solo il 40% dei pazienti esprimeva aderenza alle raccomandazioni [20]. L'automonitoraggio glicemico è fondamentale nel diabete tipo 1 e nel tipo 2 insulino-trattato per calibrare la terapia. L'automonitoraggio è utile anche nel diabete trattato con analoghi del GLP-1 e/o con sulfoniluree e glinidi e, in misura minore, con la sola dieta e/o gli altri ipoglicemizzanti orali per monitorare il livello di compenso metabolico. È inoltre necessario per il monitoraggio della terapia, specie in concomitanza di modifiche ed eventi infiammatori [17–19].

Le linee guida KDIGO 2020 raccomandano un intervallo target di emoglobina glicata (HbA1c %) compreso tra 6,5 % e 8,0% per i pazienti con diabete e insufficienza renale cronica, con particolare attenzione all'individualizzazione degli obiettivi in base all'età, comorbidità, aspettativa di vita e rischio di ipoglicemia [8]. Lo stato uremico, però, condiziona l'accuratezza di varie misure utilizzate per evidenziare il compenso metabolico. Nello specifico, l'emoglobina glicata può essere influenzata da anomalie della crasi ematica, dalla terapia marziale, dagli agenti stimolanti l'eritropoiesi e dall'infiammazione cronica dovuta all'uremia. Allo stesso modo, l'albumina glicata e la fruttosamina possono essere influenzate dalla disprotidemia [19–24]. Per ovviare al problema, le stesse linee guida consigliano di associare al dosaggio dell'HbA1c un monitoraggio continuo della glicemia [8]. A tal proposito, da circa 30 anni sono entrati in commercio i primi dispositivi per il monitoraggio "in continuo" della glicemia (CGM, "Continuous Glucose Monitoring"), utilizzati in un primo momento in modo "retrospettivo", con analisi successiva alle rilevazioni, poi in "real-time" con visualizzazione in tempo reale dei valori glicemici. Questi dati sono stati recentemente arricchiti dalle "freccie di tendenza", che raffigurano la velocità della variazione glicemica e la direzione. I sensori hanno, inoltre, un sistema di allarmi per le gravi fluttuazioni glicemiche (le ipo- e le iperglicemie) definite dal superamento di soglie preimpostate dall'operatore. I sistemi CGM hanno dimostrato di offrire vantaggi sul compenso metabolico e sulla frequenza delle ipoglicemie negli adulti con diabete tipo 1, rispetto al SMBG ("Self Monitoring Blood Glucose"). Anche in pazienti con diabete tipo 2 insulino-trattati è dimostrata una riduzione della HbA1c rispetto al SMBG [25–34].

Attualmente i sistemi approvati per uso clinico maggiormente utilizzati in Italia e nel mondo sono quattro: il Guardian Sensor™ 4® (ed Enlite Sensor®) (Medtronic), il Dexcom G6® (Dexcom), il FreeStyle Libre® (Abbott) e l'Eversense XL® (Senseonics) [34–39]. Quest'ultimo è stato il primo sensore commercializzato, con applicazione sottocutanea, e si distingue ancora oggi dagli altri per il sistema di inserzione, che prevede una piccola incisione sul braccio da parte dell'operatore, addestrato con training specifico, e per la lettura della glicemia interstiziale con metodo fluorimetrico: un polimero emette fluorescenza in presenza di glucosio. Tutti gli altri dispositivi si basano sulla reazione catalizzata dalla glucosio-ossidasi (GOD). L'enzima GOD, solitamente estratto da funghi, ossida il glucosio secondo la reazione seguente:  $\text{Glucosio} + \text{GOD}(\text{FAD}^+) \rightarrow \text{acido gluconico} + \text{GOD}(\text{FADH}_2)$ , dove "FAD" è una flavina cofattore dell'enzima GOD. La concentrazione dell'acido gluconico è determinata attraverso la misurazione della riduzione del pH [34–39].

Il range glicemico coperto dai dispositivi è molto ampio, mediamente 40-400 mg/dl [25].

Esiste un equilibrio dinamico tra il glucosio interstiziale e la glicemia legata alla diffusione per gradiente di concentrazione. Minuto per minuto le letture del glucosio interstiziale vengono trasmesse e visualizzate in un dispositivo mobile [25–29].

I sensori possono essere influenzati da fattori endogeni, come l'ipossia, la severa acidosi (pH < 6,95) e l'uricemia – per quest'ultima condizione non ci sono riscontri significativi sull'interferenza del monitoraggio in dialisi – e da sostanze esogene: il paracetamolo, l'acido ascorbico, l'etanolo, l'icodestrina [29].

## Metodi

Presentiamo il caso clinico di un uomo di 47 anni, in emodialisi nel nostro centro (cadenza trisettimanale con sedute della durata di 240 minuti, Qb 300 ml/min, Qd 500 ml/min, membrana dialitica in helixone, high-flux, concentrazione di glucosio nel dialisato 1 g/l, sottoposto a sistema integrato avanzato CGM+ microinfusore di insulina (AHCL) con Sensore in continuo del glucosio Guardian™ 4 MMT-7040C1 – MMT-7040D1. Il dispositivo non ha richiesto calibrazioni giornaliere per il suo funzionamento. È stato applicato nel sottocute con utilizzo continuativo per 7 giorni. La

lettura della concentrazione del glucosio è avvenuta ogni 5 minuti (288 misurazioni al giorno) in un intervallo glicemico di lettura 50-400 mg/dL. È stato impiegato il metodo elettrochimico catalizzato da glucosio-ossidasi e albumina serica umana (HSA).

Sono stati valutati il TIR (Time In Range), il TAR (Time Above Range) e il TBR (Time Below Range).

## Il caso

Abbiamo accolto in dialisi a maggio 2023 un paziente di anni 47.

In anamnesi riscontro di insufficienza renale cronica nel 1994, secondaria a malformazione di rene a ferro di cavallo. Nel dicembre 2006 era stato sottoposto, per progressione allo stadio 5 KDIGO di malattia, a posizionamento di catetere per dialisi peritoneale e a terapia sostitutiva in APD. Nel 2008 riceveva il trapianto da donatore vivente (madre) con ottimale outcome della funzione renale post-trapianto (creatininemia 1,2 mg%). Nel 2010, tuttavia, sviluppava diabete mellito, con necessità di terapia insulinica senza adeguato controllo glucidico. Nel 2015, a seguito di diagnosi di SCA-STEMI inferiore, affrontava PTCA + stent (DEA) di ramo discendente anteriore e coronaria destra: esitava una cardiomiopatia dilatativa post-ischemica, con necessità di CRT-D nel 2018. Nel 2021 si constatava rigetto cronico di trapianto di rene. Durante la degenza veniva avviato trattamento sostitutivo in urgenza previo posizionamento di catetere venoso centrale femorale destro temporaneo. Considerata la preferenza del paziente per la metodica dialitica peritoneale e alla luce delle condizioni cliniche generali, con conservata diuresi residua, si optava nuovamente per il posizionamento di catetere peritoneale di Di Paolo e successivo passaggio dall'emodialisi alla dialisi peritoneale. A maggio 2023, a seguito di emoperitoneo, era tuttavia costretto a drop-out in emodialisi presso il nostro centro.

All'ingresso si presentava in discrete condizioni generali, con accettabile controllo pressorio e non ottimale controllo glucidico con la terapia in corso, anche rimodulando il tacrolimus alla luce dello stato di rigetto cronico (Tabella 1).

A un mese dal suo arrivo, per scompenso glucidico persistente (HbA1c 8,0%), insufficiente riserva pancreatica di insulina (peptide C 0,8 nmol/l) ed episodi ripetuti di ipoglicemia intradialitica, era consultato il diabetologo che dava indicazione ad utilizzo di sistema integrato avanzato CGM+ microinfusore di insulina (AHCL).

A settembre 2023 in seguito a polmonite complicata da insufficienza respiratoria era sottoposto a seduta dialitica in urgenza dopo accesso al Pronto Soccorso e a ventilazione meccanica invasiva con trasferimento in Unità di terapia Intensiva (UTI). Nel coma farmaco-indotto è stata praticata terapia antibiotica polimicrobica (procalcitonina > 30) e la nutrizione parenterale quotidiana per 2 giorni, prima della stabilizzazione, con la risoluzione dell'evento acuto e il trasferimento in reparto di degenza nefrologica.

| Urea (mg%)                              | Hb (g%) | Lipasi (UI/L) | HbA1c % | Peptide C (nmol/l) | PTHi (pg%) | TERAPIA post-dialitica                                     | TERAPIA domiciliare antirigetto |
|---|---------|---------------|---------|--------------------|------------|--|---------------------------------|
| 165                                     | 11      | 60            | 8,0     | 0,8                | 250        | EPO $\alpha$ 4000 UI x 3/sett;<br>Etelcalcetide 2,5 mg x 3 | Prednisone 5 mg/die             |
| <b>Urea post-seduta dialitica (mg%)</b> |         |               |         |                    |            |  | Tacrolimus 0,5 + 0,5 mg/die     |
| 45                                      |         |               |         |                    |            |  |                                 |

**Tabella 1. Caratteristiche cliniche del paziente in ambulatorio di emodialisi: principali dati ematochimici e terapia in corso.**

## Risultati

Il report del monitoraggio glicemico del periodo antecedente il ricovero in UTI segnalavano il raggiungimento dei target glicemici auspicabili per i pazienti fragili: glicata stimata da sensore (GMI) 7,5%, Time in Range (TIR 70-180 mg/dl) 53% e Time Below Range (TBR) < 70 mg/dl 0% (Figure 1 e 2).

Con il paziente in coma farmaco-indotto l'andamento glicemico veniva regolato esclusivamente dal sistema automatico con lo straordinario raggiungimento di un TIR del 100%, con TAR e TBR dello 0%, tramite l'erogazione basale di 21,6 U di insulina basale + 2U di boli correttivi di insulina destinati al compenso del glucosio somministrato per via parenterale (Figura 3).

Confrontando tale dato con i report glicemici del paziente del periodo antecedente al ricovero, si evidenzia una drastica riduzione dell'insulina giornaliera erogata (23,6 UI/24 h vs 54,3 U/24 ore).

Tanto testimonia la capacità del sistema automatico di modulare l'erogazione dell'insulina in base alla variabilità glicemica giornaliera, sicuramente in modo più rapido, efficace e meno laborioso della terapia insulinica multiinieettiva.



Figura 1. Grafico A Media e percentile dei valori di glicemia negli ultimi 14 giorni prima dell'evento acuto. Colonna A Time in Range 70-180 sempre degli ultimi 15 giorni a confronto con precedente sempre di 2 settimane ma nei 3 mesi precedenti (Colonna B).



Figura 2. Giorni precedenti il ricovero in UTI compreso un giorno di dialisi. Si può notare la irregolarità di annuncio del bolo sempre in ritardo rispetto al pasto e la capacità del sistema di compensare pasti non corretti da bolo come nel caso del sabato sia a pranzo che a cena. Il TIR giornaliero sulla destra del grafico è nella norma nonostante dialisi e mancato bolo.



Figura 3. Coma farmaco-indotto e dialisi.

## Conclusioni

I sistemi di monitoraggio glucidico (CGM) misurano il glucosio nel liquido interstiziale entro pochi minuti e forniscono un metodo alternativo e affidabile della misurazione glicemica, evidenziando le ipoglicemie asintomatiche e le escursioni iperglicemiche, che contribuiscono allo stress ossidativo e infiammatorio dei pazienti. Le metriche utilizzate sono il Time In Range (TIR) (70-180 mg%), il Time Above Range (TAR), il Time Below Range (TBR). Attraverso questi parametri si ha la possibilità di superare i limiti rappresentati dall'emoglobina glicata nei pazienti in dialisi, una misura che esprime l'andamento del compenso degli ultimi tre mesi, fortemente condizionata dalle alterazioni dell'uremia.

Nel nostro caso, in un efficace approccio multidisciplinare, dimostriamo che l'impiego del sistema integrato avanzato CGM+ microinfusore di insulina (AHCL) apporta un miglioramento del compenso glicemico in un paziente con gravi comorbidità, sia in condizioni di relativa stabilità dialitica ambulatoriale, sia nell'evento critico in UTI. Il monitoraggio e la terapia sono stati ben tollerati; sono risultati pratici, semplici e ben maneggevoli, con assistenza attenta da parte dei singoli operatori coinvolti. Questo caso clinico evidenzia l'appropriatezza dei valori glicemici misurati con il sensore Guardian 4 Medtronic (certificato dalla FDA in associazione al microinfusore MiniMed 780), che ha consentito minore ricorso alle misurazioni della glicemia mediante prelievi venosi e/o stick capillare da parte del personale sanitario e correzioni con boli della terapia insulinica, affidati esclusivamente al sistema automatico. Di rilievo che il corretto funzionamento del sistema automatico Minimed 780 durante i giorni di coma farmaco-indotto abbia consentito un ottimo controllo dei valori glicemici con miglioramento dell'outcome della sepsi, che aveva determinato il ricovero del paziente, e abbia dimostrato l'appropriatezza delle misurazioni della glicemia con riduzione del burden della gestione del diabete da parte personale sanitario. Il sistema si è tradotto, infine, in grande vantaggio psicologico per il paziente non particolarmente compliant all'automonitoraggio, che ha accolto con entusiasmo la possibilità di osservare in tempo reale le misurazioni glicemiche con intervento terapeutico ottimizzato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kong AP, Yang X, Luk A, Cheung KK, Ma RC, SoWY, et al. Hypoglycaemia, Chronic Kidney Disease and Death in Type 2 Diabetes: The Hong Kong Diabetes Registry. *BMC Endocr Disord* (2014) 14:48. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-48>.
2. Stein G, Fünfstück R, Schiel R. Diabetes Mellitus and dialysis. *Minerva Urol Nefrol*. 2004 Sep;56(3):289-303.
3. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* (2014) 37(10):2864–83. <https://doi.org/10.2337/dc14-1296>.
4. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Circulation* (2021) 143(11):1157–72. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Circulation* (2021) 143(11):1157–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>.
5. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. 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(14):977–86. <https://doi.org/10.1056/nejm199309303291401>.
6. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-Term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: Advance-On. *Diabetes Care* (2016) 39(5):694–700. <https://doi.org/10.2337/dc15-2322>.
7. Koppe L, Pelletier CC, Alix PM, Kalbacher E, Fouque D, Soulage CO, et al. Insulin Resistance in Chronic Kidney Disease: New Lessons From Experimental Models. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29(9):1666–74. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft435>.
8. Rahhal MN, Gharaibeh NE, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Disturbances in Insulin-Glucose Metabolism in Patients With Advanced Renal Disease With and Without Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* (2019) 104(11):4949–66. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00286>.
9. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Practice Guideline Volume 98, Issue 4, Supplement S1-S115, October 2020, Open access. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>.
10. Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocrine Rev* (2020) 41(5):756–74. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa017>.
11. Burmeister J.E, Miltersteiner DR, et al. Risk of hypoglycemia during hemodialysis in diabetic patients is related to lower pre-dialysis glycemia. *Arch Endocrinol Metab*. 2015 Apr;59(2):137-40. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000026>.
12. Burmeister JE, Campos JF, Miltersteiner DR. Effect of different levels of glucose in the dialysate on the risk of hypoglycaemia during hemodialysis in diabetic patients. *J Bras Nefrol*. 2012 Oct-Dec;34(4):323-7. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20120020>.
13. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-Induced Hypoglycaemia and Glycaemic Disarrays. *Nat Rev Nephrol* (2015) 11(5):302–13. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.38>.
14. Speeckaert M, Van Biesen W, Delanghe J, Slingerland R, Wiecek A, Heaf J, et al. Are There Better Alternatives Than Haemoglobin A1c to Estimate Glycaemic Control in the Chronic Kidney Disease Population? *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29(12):2167–77. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu006>.
15. Copur S, Onal EM, Afsar B, Ortiz A, van Raalte DH, Cherney DZ, et al. Diabetes Mellitus in Chronic Kidney Disease: Biomarkers Beyond Hba1c to Estimate Glycemic Control and Diabetes-Dependent Morbidity and Mortality. *J Diabetes its Complicat* (2020) 34(11):107707. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107707>.
16. Weykamp CW, Miedema K, de Haan T, Doelman CJA. Carbamylated Hemoglobin Interference in Glycohemoglobin Assays. *Clin Chem* (1999) 45 (3):438–40.
17. Garlick RL, Mazer JS. The Principal Site of Nonenzymatic Glycosylation of Human Serum Albumin In Vivo. *J Biol Chem* (1983) 258(10):6142–6. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)32384-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)32384-6).
18. Watanabe Y, Ohno Y, Inoue T, Takane H, Okada H, Suzuki H. Blood Glucose Levels in Peritoneal Dialysis Are Better Reflected by Hba1c Than by Glycated Albumin. *Adv Perit Dial* (2014) 30:75–82.
19. Don BR, Kaysen G. Poor Nutritional Status and Inflammation: Serum Albumin: Relationship to Inflammation and Nutrition. *Semin Dialysis*. (2004) 17(6):432–7. <https://doi.org/10.1111/j.0894-0959.2004.17603.x>
20. Fukami K, Shibata R, Nakayama H, Yamada K, Okuda S, Koga M. Serum Albumin-Adjusted Glycated Albumin Is a Better Indicator of Glycaemic Control in Diabetic Patients With End-Stage Renal Disease Not on Haemodialysis. *Ann Clin Biochem* (2015) 52(4):488–96. <https://doi.org/10.1177/0004563214568162>.
21. Thornalley PJ. Advanced Glycation End Products in Renal Failure. *J Renal Nutr* (2006) 16(3):178–84. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2006.04.012>.

22. Lloyd DR, Marples J. Serum Fructosamine Does Reflect Levels of Glycated Serum Albumin in Insulin-Dependent Diabetics. *Ann Clin Biochem* (1988) 25 (4):432–4. <https://doi.org/10.1177/000456328802500421>.
23. Oimomi M, Masuta S, Sakai M, Ohara T, Hata F, Baba S. Influence of Serum Protein Levels on Serum Fructosamine Levels. *Jpn J Med* (1989) 28(3):312–5. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine1962.28.312>.
24. Yuan L, Guo X, Xiong Z, Lou Q, Shen L, Zhao F, et al. Self-Monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetic Patients in China: Current Status and Influential Factors. *Chin Med J (Engl)* (2014) 127(2):201–7.
25. Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Relationship Between Albumin and Fructosamine Concentration in Diabetic and Non-Diabetic Sera. *Clin Chim Acta* (1987) 164(2):151–62. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(87\)90066-0](https://doi.org/10.1016/0009-8981(87)90066-0).
26. Vaddiraju S, Burgess DJ, Tomazos I, Jain FC, Papadimitrakopoulos F. Technologies for Continuous Glucose Monitoring: Current Problems and Future Promises. *J Diabetes Sci Technol* (2010) 4(6):1540–62. <https://doi.org/10.1177/193229681000400632>.
27. Graham C. Continuous Glucose Monitoring and Global Reimbursement: An Update. *Diabetes Technol Ther* (2017) 19(S3): S60–S6. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0096>.
28. Boehm R, Donovan J, Sheth D, Durfor A, Roberts J, Isayeva I. In Vitro Sugar Interference Testing With Amperometric Glucose Oxidase Sensors. *J Diabetes Sci Technol* (2019) 13(1):82–95. <https://doi.org/10.1177/1932296818791538>.
29. Kesavadev J, Ramachandran L, Krishnan G. Glucose Monitoring Technologies – Complementary or Competitive? Role of Continuous Glucose Monitoring Versus Flash Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose. *J Diabetol* (2017) 8(3):61–7. [https://doi.org/10.4103/jod.jod\\_14\\_17](https://doi.org/10.4103/jod.jod_14_17).
30. Tonyushkina K, Nichols JH. Glucose Meters: A Review of Technical Challenges to Obtaining Accurate Results. *J Diabetes Sci Technol* (2009) 3 (4):971–80. <https://doi.org/10.1177/193229680900300446>.
31. Gai M, Merlo I, Dellepiane S, Cantaluppi V, Leonardi G, Fop F, et al. Glycemic Pattern in Diabetic Patients on Hemodialysis: Continuous Glucose Monitoring (Cgm) Analysis. *Blood Purif* (2014) 38(1):68–73. <https://doi.org/10.1159/000362863>.
32. Battellino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, et al. Effect of CGM on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 34:795-800, 2011. <https://doi.org/10.2337/dc10-1989>.
33. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T et al. CGM vs. conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with MDI injections: The GOLD randomized clinical trial. *JAMA* 24; 317:379-387, 2017. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19976>.
34. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, et al. DIAMOND Study Group. CGMvs. usual care in patients with type 2 diabetes receiving MDI injections: a randomized trial. *Ann Intern Med* 19; 167:365-374, 2017. <https://doi.org/10.7326/m16-2855>.
35. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Mpurphy KE et al. Continuous glucose monitoring in pregnant woman with type 1 diabetes CONCEPTT): a multicentre international randomised controller trial. *Lancet* 25; 390:2347-2359, 2017. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32400-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32400-5).
36. Guardian Connect System User Guide 2018 ([www.medtronicdiabetes.com](http://www.medtronicdiabetes.com)).
37. Dexcom G6 System User Guide 2019 ([www.dexcom.com](http://www.dexcom.com)).
38. FreeStyleLibre 14day Quick Reference Guide 2018 ([www.myfreestyle.com](http://www.myfreestyle.com)).
39. CGM Eversense XL User Guide 2018 ([www.resources.eversenseddiabetes.com](http://www.resources.eversenseddiabetes.com)).
40. Papa G, Iurato MP, et al. Real Time Continuous Glucose Monitoring, Flash Glucose Monitoring and implantable glycemic sensors: features and peculiarities. *JAMD* 2020 | VOL. 23 | N° 1.