

ARTICOLI ORIGINALI

Il diabete nel paziente in dialisi

Giacomo Deferrari^{1,2}, Alice Bonanni²

(1) Professore Emerito, Università di Genova

(2) Istituto Clinico Ligure di Alta Specializzazione (ICLAS), Rapallo

Corrispondenza a: Giacomo Deferrari; E-mail: deferrari@unige.it

Introduzione

La nefropatia diabetica è la principale causa di insufficienza renale terminale (End Stage Renal Disease, ESRD) in molti paesi del mondo [1]. Un esempio paradigmatico è rappresentato dagli Stati Uniti, dove il diabete è di gran lunga la principale causa di dialisi con una continua crescita fino al 2000, con circa 170 pazienti incidenti /anno/milione di abitanti (45% dei dializzati incidenti). Dal 2005 si è osservata una lieve e progressiva discesa (1-4% /anno) [2]. Dati simili si osservano in Estremo Oriente, Sud America e Australia, mentre l'incidenza è minore nei paesi Europei, specie meridionali, inclusa l'Italia (circa 120 pazienti incidenti/anno/milione di popolazione e 20-25% dei dializzati incidenti) [3] [4] [5]. La crescita osservata concorda con il progressivo aumento dell'incidenza di diabete nella popolazione di tutto il mondo [6]. Anche analizzando i pazienti prevalenti in dialisi, il diabete è ancora di più la causa principale anche per l'aumentata sopravvivenza dei pazienti in terapia sostitutiva [2] [7]. Tuttavia è interessante sottolineare che l'incidenza di ESRD nei pazienti diabetici è in continua diminuzione dal 1998 con un decremento annuale del 2-4%, verosimilmente in conseguenza del continuo miglioramento dei provvedimenti terapeutici utilizzati in questi pazienti [8] [9].

Nonostante la sopravvivenza in dialisi dei pazienti diabetici sia significativamente ridotta rispetto ai pazienti con altre patologie (-20/30%) [10] [11], essa tende nel tempo ad avvicinarsi sempre di più a quella dei pazienti non diabetici [7]. I principali fattori indipendenti di rischio di mortalità sono le complicanze macrovascolari e il piede diabetico, l'anormale controllo glicemico, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa, fattori che sono analizzati a seguire.

Comorbidità cardiovascolari

Le complicanze cardiovascolari sono 2-3 volte più frequenti nei diabetici in dialisi, in particolare le malattie vascolari periferiche e il piede diabetico, (15-50%), le malattie coronariche (20-40%), lo scompenso cardiaco (10-30%) e le malattie cerebrovascolari (15-16%) [12] [13] [14] [15] [16]. Anche la fibrillazione atriale è molto frequente (15-30%) [12] [17]. Le complicanze cardiovascolari favoriscono, come atteso, il rischio di mortalità con un hazard ratio aggiustato per le altre variabili tra 1,2 e 4,2 [12] [13] [15] [16] [17] [18] [19]. Il rischio di morte aumenta con il numero delle comorbidità cardiovascolari e l'hazard ratio è 2-3 volte maggiore se sono presenti tre complicanze [13].

Nei diabetici in dialisi lo sviluppo di nuove comorbidità cardiovascolari è maggiore in caso di cattivo controllo glicemico e cioè per emoglobina glicata $\geq 7\%$ (aHR 2,6) [20].

Anormale controllo glicemico

a) Valori ottimali di HbA1c

L'emoglobina glicata rimane, nonostante alcune critiche, un parametro fondamentale nel predire la mortalità dei pazienti diabetici in dialisi e quindi per guidare la terapia [21]. Questa affermazione condivisa dalla maggior parte degli autori, è valida pure a fronte di due importanti bias osservati nei diabetici in dialisi. Il primo bias deriva da un riscontro di HbA1c anormalmente basse a causa dell'uremia e dell'anemia nonché della malnutrizione. Il secondo bias deriva da un miglioramento del controllo glicemico a causa dell'emivita aumentata dell'insulina, della riduzione della resistenza insulinica e della gluconeogenesi renale e in seguito alla presenza di tossine uremiche con un effetto "antidiabetico" (fenomeno del Burnt Out Diabetes) [22] [23].

A causa dei bias sopra riportati le linee guida valide nei diabetici con funzione renale normale o poco compromessa non si applicano ai pazienti in dialisi. Infatti, nei pazienti diabetici non in ESRD, le complicanze vascolari e la mortalità aumentano significativamente per valori di emoglobina glicata $>6,5-7\%$, mentre nei dializzati ciò accade per valori $\geq 8-9\%$ ma anche per valori al di sotto del 5-6% come è stato osservato in studi promossi da grandi organizzazioni dialitiche americane [21] [24] [25] [26]. Valori di emoglobina glicata $\geq 8\%$ si associano anche ad una maggiore frequenza di morte improvvisa [27]; l'elevata variabilità glicemica si associa anche ad un maggior rischio di ospedalizzazione per ipoglicemia [28].

In conclusione, nei diabetici in dialisi, i valori accettabili di HbA1c si situano tra 7% e 8%.

b) Terapia antidiabetica ottimale (Tabella 1, Tabella 2)

Tradizionalmente l'insulina è considerata l'agente antidiabetico meglio tollerato in dialisi, anche se frequentemente responsabile di crisi ipoglicemiche, che rendono necessaria una riduzione delle dosi [26] [29] [29] [30] [31] [32].

Quasi tutti gli ipoglicemizzanti orali richiedono un adeguamento del dosaggio per l'accumulo in circolo del farmaco o dei suoi metaboliti a causa dell'assenza di funzione renale [26] [29] [30] [31] [32]. È necessario

Tabella 1. Terapia ipoglicemizzante: uso e dosi in dialisi

| Farmaci | Farmacocinetica | Uso in dialisi | |
|-----------------------------|---|--|--|
| SULFONILUREE II GENERAZIONE | GLIPIZIDE GLICLAZIDE GLIQUIDONE | Metabolizzati dal fegato; escrezione urinaria dei metaboliti attivi <10% | SI, 2,5-10 mg/giorno SI*, 25 mg/giorno § SI*, 15 mg/giorno § |
| | GLIMEPIRIDE GLIBURIDE | Farmaci e metaboliti attivi escreti nelle urine | EVITARE EVITARE |
| MEGLITINIDI | REPAGLINIDE | Metabolizzati dal fegato; escrezione urinaria dei metaboliti inattivi <10% | SI*, 1 mg/giorno § |
| | NATEGLINIDE | Parte del farmaco e dei metaboliti attivi escreti con le urine | EVITARE |
| INIBITORI del DPP-IV | LINAGLIPTIN TENELIGLIPTIN VIDAGLIPTIN ALOGLIPTIN SITAGLIPTIN SAXAGLIPTIN | <5% eliminato dal rene 35% eliminato dal rene 25% + metaboliti nelle urine 70% eliminato dal rene 87% eliminato dal rene 95% eliminato dal rene | SI, 5 mg/giorno SI*, 20 mg/giorno SI, 50 mg/giorno § SI, 6,25 mg/giorno § SI, 25 mg/giorno § SI, 2,5 mg/giorno fine dialisi § |
| BIGUANIDI | METFORMINA | 80% escreta con le urine | EVITARE in emodialisi Forse SI* in peritoneale, £ 500 mg/giorno §[33] |
| ANALOGHI DEL GLP-1 | LIRAGLUTIDE LIXIZENATIDE | Metaboliti inattivi escreti nelle urine | SI*, 0,6 mg/giorno SI*, 10 mg/giorno |
| | EXENATIDE | Degradata ed eliminata dal rene | EVITARE |
| GLITAZONICI | PIOGLITAZONE | Metabolismo epatico | SI, 15-30 mg/giorno in pazienti senza scompenso cardiaco NYHA III-IV |
| INSULINA | ANALOGHI UMANI DELL'INSULINA (ad azione rapida e lenta) | Degradata dal fegato e dal rene | SI, ~ dose di ≥ 50% §, via sottocutanea o intraperitoneale |

* Usare con cautela data la scarsità di studi clinici § riduzione della dose

evitare l'utilizzo di alcuni farmaci, quali le sulfoniluree di prima generazione, alcune sulfoniluree di seconda generazione (glimepiride e gliburide), gli inibitori dell'alfaglicosidasi, la nateglinide, l'exenatide, la metformina in emodialisi e ovviamente gli inibitori del SGLT2 che, determinando una cospicua glicosuria, richiedono una buona funzione renale [26] [29] [30] [31] [32]. Infine nei pazienti in dialisi alcuni antidiabetici orali non richiedono aggiustamenti delle dosi e sono ben tollerati più dell'insulina [26] [29] [30] [31] [32].

I vantaggi e gli svantaggi degli antidiabetici utilizzabili nei pazienti in dialisi, sono riportati nella Tabella 2 [26] [29] [30] [31] [32].

Nell'affrontare la terapia ipoglicemizzante in un paziente in trattamento dialitico è necessario anche tenere presente il già citato rischio elevato di ipoglicemia, peraltro più frequente con alcuni farmaci, (Tabella 1 e Tabella 2) [26] [29] [30] [31] [32] e inoltre il fatto che solo per pioglitazone e metformina è stata ad oggi dimostrata in maniera convincente una riduzione degli eventi cardiovascolari [31] [33] [34] [35].

In conclusione, nei pazienti con diabete tipo 2 in dialisi, oltre al miglioramento dello stile di vita, il primo farmaco ipoglicemizzante deve avere un rischio basso di ipoglicemia e non favorire l'aumento del peso

corporeo: gli inibitori del DPP-IV sono l'ideale. Quando è necessario aggiungere un secondo farmaco, questo può essere la glipezide o la repaglinide e infine il terzo farmaco può essere pioglitazone o insulina [26] [29] [30] [31] [32] [34] [35].

Dislipidemia

Nei dializzati i livelli di colesterolo sono meno chiaramente correlati con gli eventi cardiovascolari rispetto alla popolazione generale [35]. Inoltre gli eventi cardiovascolari non sono prevalente conseguenza di malattie arteriosclerotiche, ma piuttosto di stiffness arteriosa, fibrosi delle pareti cardiache, calcificazioni vascolari, iperattività simpatica, anemia, infiammazione cronica, instabilità emodinamica in dialisi.

Tuttavia studi recenti hanno dimostrato che esiste una buona correlazione tra colesterolo HDL e colesterolo non HDL circolanti ed infarto miocardico: l'incidenza di infarto miocardico aumenta più sono bassi i livelli di HDL e più alti sono i livelli di colesterolo non HDL. L'odds ratio per infarto, aggiustato per le principali variabili confondenti nel gruppo di pazienti con i più bassi livelli di HDL colesterolo e i più alti livelli di colesterolo non HDL è di 2,9 (p<0.001) [36] [37]

Tabella 2. Terapia ipoglicemizzante in dialisi: vantaggi, svantaggi e effetti collaterali

| Farmaco | Vantaggi | Svantaggi/effetti collaterali |
|---------------------------------------|---|---|
| GLIPIZIDE GLICLAZIDE GLIQUIDONE | Azione rapida, basso rischio di ipoglicemia | Ipoglicemia, peso, breve durata d'azione, intolleranza gastrointestinale |
| REPAGLINIDE | Azione molto rapida, basso rischio di ipoglicemia, ~glicemia post prandiale | Ipoglicemia, peso, necessarie più somministrazioni |
| INIBITORI del DPP-IV | No ipoglicemia ne peso, efficaci anche sovrapposti ad altri ipoglicemizzanti, ben tollerati, proprietà antinfiammatorie | Modesta efficacia ipoglicemizzante, cefalea, orticaria/angioedema, pancreatite? |
| LIRAGLUTIDE LIXISENATIDE | No ipoglicemia, ~peso | Nausea/vomito, solo iniettabili, tumori tiroidei? |
| PIOGLITAZONE | No ipoglicemia, HDL, ~trigliceridi, ~eventi cardiovascolari e mortalità | Edema/scompenso cardiaco, peso, tumore vescicale? |
| INSULINA | Efficacia | Ipoglicemia, peso, dislipidemia, iniettabile |

La metanalisi di Hou et al, riporta gli effetti della terapia con statine nei pazienti con CKD nei vari stadi [38]. È stata osservata una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari gravi negli stadi 2 e 3 (12000 pazienti; RR 0,69) e nello stadio 4 (2500 pazienti; RR 0,78) ma l'efficacia delle statine si riduce e perde ogni significato nello stadio 5 non D e D (8000 pazienti) [38]. Infatti lo studio 4D nei pazienti diabetici in emodialisi non ha rilevato significativi effetti delle statine sugli eventi cardiovascolari così come lo studio AURORA condotto su una vasta popolazione di dializzati per 1/3 diabetici [39] [40]. Uno studio retrospettivo su 1024 pazienti in dialisi peritoneale sembra peraltro dimostrare una migliore sopravvivenza nei pazienti trattati con statine [41].

L'insieme di questi dati spiega quanto recentemente affermato dalle linee guida EDTA-ERA sulla terapia con statine nei diabetici con filtrato al di sotto di 45 ml/min [32] e cioè:

- “Si raccomanda di non iniziare statine nei diabetici in stadio 5D”
- “Non c'è consenso se le statine debbano essere sospese nei pazienti diabetici in stadio 5D”

Tuttavia le linee guida riguardano la malattia e non il singolo paziente. Da questo punto di vista va ricordato che nelle due popolazioni di diabetici in dialisi già citate, le statine determinavano una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari gravi dell'8% nello studio 4D [39], e del 32% nello studio AURORA [42]. Ancora più importanti sono i risultati ottenuti in specifiche tipologie di pazienti diabetici nello studio 4D. Infatti, l'end point primario, non raggiunto dall'insieme dei diabetici dializzati, era raggiunto in maniera ampiamente significativa nei 314 pazienti con LDL >145mg/dl [42] [43] e nei 343 pazienti con basso assorbimento intestinale di colesterolo [44]. Questi dati meritano di essere considerati, pur tenendo conto delle linee guida già discusse [32].

Iperensione arteriosa

Come è noto, nonostante l'elevato numero di complicanze cardiovascolari e la grande frequenza di ipertensione ($\geq 90\%$), gli studi osservazionali nei dializzati con una rilevante presenza di diabetici (32-60%) dal 1990 al 2015 hanno evidenziato una relazione caratterizzata da una curva ad U tra pressione arteriosa sistolica all'attacco e eventi o mortalità cardiovascolari [45] [46] [47] [48] [49]. Infatti, in quegli studi gli eventi erano significativamente aumentati per pressione sistolica $\geq 160-190$ ma anche per pressione $\leq 130-140$ mmHg. Addirittura, alcuni studi non hanno evidenziato relazioni tra pressione sistolica all'attacco e mortalità nemmeno per valori elevatissimi [50] [51]. Ne consegue, oltre allo stupore, una grande incertezza sui valori soglia di ipertensione e sui target ottimali per il trattamento, nonché sulla opportunità di affidarsi alle misure rilevate all'attacco piuttosto che alle misure a domicilio [52].

Come era prevedibile, dal 2006 numerosi lavori hanno dimostrato nelle popolazioni di dializzati con rilevante presenza di diabetici, una buona correlazione tra mortalità e misure pressorie a domicilio o continue

nel periodo interdialitico [49] [53] [54].

La pressione arteriosa sistolica interdialitica, al contrario della pressione in centro dialisi, ha quindi rivelato un importante significato prognostico. Sono emblematici i risultati nei 403 pazienti che hanno raggiunto la dialisi tra i 705 pazienti con malattia renale cronica dello studio CRIC (60% diabetici) [49]. Considerando la pressione sistolica misurata in centro dialisi, esisteva la tradizionale curva ad U nella relazione con la mortalità: infatti pressioni sistoliche <138 e >166 mmHg si associavano ad un rischio aggiustato di mortalità due volte maggiore. Al contrario, utilizzando le misure domiciliari nel periodo interdialitico, valori >145 mmHg comportavano un rischio di morte 4 volte maggiore, mentre erano ottimali i valori di sistolica fino a 140-145 mmHg [49].

Dall'insieme degli studi emerge quindi che la pressione sistolica domiciliare interdialitica ottimale va da ≥ 125 a ≤ 145 mmHg [49] [53] [54] [55] [56] [57] [58].

Il gold standard per la valutazione della pressione arteriosa dei dializzati è comunque l'ABPM che, meglio di altre misure, si correla con gli endpoint intermedi e la mortalità. Con l'ABPM i valori di pressione sistolica ottimali si collocano tra 110 e 125 mmHg [54] [55] [56] [57] [58] [59]. Sulla base delle già riportate opinioni, derivanti dalle misure pressorie all'attacco per le quali valori anche molto elevati di pressione arteriosa erano adeguati nei dializzati, è stato a lungo dibattuto se fosse utile ridurre i valori pressori e quali fossero i valori da raggiungere. Non esistono studi che considerano esclusivamente dializzati diabetici, tuttavia 9 studi, che coinvolgono ciascuno il 30-90% di diabetici, hanno valutato gli effetti della terapia antiipertensiva nella riduzione degli eventi cardiovascolari e delle mortalità [60] [61] [62] [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70].

Lo studio più importante dimostra che in oltre 50.000 dializzati (63% diabetici) l'esposizione alla terapia antiipertensiva riduce significativamente, di oltre il 40%, la mortalità per ogni causa e anche gli eventi cardiovascolari maggiori [60]. Inoltre due metanalisi pubblicate nel 2009 dimostrano che la terapia antiipertensiva con inibitori del RAAS o con calcio antagonisti riduce gli eventi cardiovascolari e la mortalità per ogni causa nei pazienti in emodialisi specialmente se ipertesi [61] [62].

Molti dei già citati studi hanno esaminato se esistono farmaci più efficaci di altri nel ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità nei dializzati (Tabella 3) [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70]. Gli inibitori del RAAS sembrano più efficaci degli altri farmaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari in 4 studi su 6 e la mortalità per tutte le cause in 3 studi su 6 (Tabella 3) [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70]. Recentemente uno studio del gruppo di Agarwal suggerisce che i betabloccanti (atenololo) siano più efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari rispetto agli ACE inibitori (lisinopril) (Tabella 3) [69].

In conclusione, la terapia antiipertensiva è di notevole importanza nel prevenire eventi cardiovascolari e mortalità nei dializzati anche diabetici. Inibitori del RAAS, calcioantagonisti e betabloccanti sembrano i farmaci di prima scelta mentre i diuretici sono di norma inefficaci. Sono necessari grandi studi multicentrici per dimostrare l'eventuale superiorità di spe-

Tabella 3. Rischi di eventi CV e di mortalità per tutte le cause nei pazienti dializzati a seconda dei differenti farmaci ipertensivi

| | Pazienti | PAS mmHg | DM % | Farmaco | F-up yrs | PAS vs placebo mmHg | RR* per eventi CV | RR* per mortalità |
|-----------------------|----------|----------------------|---------|-------------------------|-------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| Efrati AJKD, 02 | 126 | Pre 156 | 88 | ACE-I | 4,9 | -3 | .28 \$, @ | .54 @ |
| Zannad KI, 06 | 397 | Pre 146 | 32 | Fosin. | 2 | -4 | 1.12 | 1.19 |
| Takahashi NDT, 06 | 80 | Pre 153 | 33 | Candesart | 2 | +3 | .35 @ | .05 @ |
| Suzuki AJKD, 08 | 360 | Pre 155 | 52 | ARB | 3 | -2 | .58 @ | .66 |
| Iseki NDT, 13 | 469 | Pre 160 | 32 | Olmesart | 3,5 | = | 1.1 | .97 |
| Matsumoto JACC, 14 | 309 | Pre 151 | 31 | Spironolatt | 3 | = | .46 @ | .32 @ |
| Agarwal NDT, 14 | 200 | Home 165 ABPM 152 | 43 | Atenololo vs lisinopril | 1 | -3.5 | .46 @ | 1.0 |
| Tepel NDT, 08 | 251 | Pre 141 | 29 | Amlodipina | 2,5 | -9 | .60 @ | .71 |

*Risk Ratio: \$ mortalità CV; @ statisticamente significativo

cifiche classi di farmaci con particolare riguardo ai pazienti diabetici in dialisi.

Bibliografia

- [1] Hallan SI, Coresh J, Astor BC et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2006 Aug;17(8):2275-84
- [2] USRDS 2013 Annual Data Report. Incidence, prevalence, modalities.(2): 216-228
- [3] USRDS 2013 Annual Data Report. International comparison.(2): 334-344
- [4] van Dijk PR, Kramer A, Logtenberg SJ et al. Incidence of renal replacement therapy for diabetic nephropathy in the Netherlands: Dutch diabetes estimates (DUDE)-3. *BMJ open* 2015 Jan 30;5(1):e005624
- [5] Limido A, Nichelatti M, Postorino M et al. [Changes in the uremic population overtime: data from the Italian Registry of Dialysis and Transplantation (RIDT)]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2012 Nov-Dec;29 Suppl 58:S21-6
- [6] de Boer IH, Rue TC, Hall YN et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011 Jun 22;305(24):2532-9
- [7] Comas J, Arcos E, Castell C et al. Evolution of the incidence of chronic kidney disease Stage 5 requiring renal replacement therapy in the diabetic population of Catalonia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 May;28(5):1191-8
- [8] Burrows NR, Li Y, Geiss LS et al. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U.S. continues to decline. *Diabetes care* 2010 Jan;33(1):73-7
- [9] Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *The New England journal of medicine* 2014 Apr 17;370(16):1514-23
- [10] ERA -EDTA Registry June 2015 Annual report 2013
- [11] Schroijen MA, van de Luijngaarden MW, Noordzij M et al. Survival in dialysis patients is different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. *Diabetologia* 2013 Sep;56(9):1949-57
- [12] Krane V, Heinrich F, Meesmann M et al. Electrocardiography and outcome in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2009 Feb;4(2):394-400
- [13] Kervinen M, Lehto S, Grönhagen-Riska C et al. Effect of vascular comorbidities on survival of type 2 diabetes patients on renal replacement therapy. *American journal of nephrology* 2012;36(6):509-15
- [14] Drechsler C, Ritz E, Tomaschitz A et al. Aldosterone and cortisol affect the risk of sudden cardiac death in haemodialysis patients. *European heart journal* 2013 Feb;34(8):578-87
- [15] van Diepen M, Schroijen MA, Dekkers OM et al. Predicting mortality in patients with diabetes starting dialysis. *PloS one* 2014;9(3):e89744
- [16] Al-Thani H, Shabana A, Hussein A et al. Cardiovascular complications in diabetic patients undergoing regular hemodialysis: a 5-year observational study. *Angiology* 2015 Mar;66(3):225-30
- [17] Genovesi S, Vincenti A, Rossi E et al. Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Feb;51(2):255-62
- [18] Ndip A, Rutter MK, Vileikyte L et al. Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *Diabetes care* 2010 Aug;33(8):1811-6
- [19] Wang IK, Kung PT, Kuo WY et al. Impact of dialysis modality on the survival of end-stage renal disease patients with or without cardiovascular disease. *Journal of nephrology* 2013 Mar-Apr;26(2):331-41
- [20] Ishii H, Kumada Y, Takahashi H et al. Impact of diabetes and glycaemic control on peripheral artery disease in Japanese patients with end-stage renal disease: long-term follow-up study from the beginning of haemodialysis. *Diabetologia* 2012 May;55(5):1304-9
- [21] Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR et al. Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: a meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014 Jan;63(1):84-94
- [22] Kalantar-Zadeh K A critical evaluation of glycated protein parameters in advanced nephropathy: a matter of life or death: A1C remains the gold standard outcome predictor in diabetic dialysis patients. *Counterpoint. Diabetes care* 2012 Jul;35(7):1625-8

- [23] Park J, Lertdumrongluk P, Molnar MZ et al. Glycemic control in diabetic dialysis patients and the burnt-out diabetes phenomenon. *Current diabetes reports* 2012 Aug;12(4):432-9
- [24] Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 May;6(5):1041-8
- [25] Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes* 2012 Mar;61(3):708-15
- [26] Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP et al. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Seminars in dialysis* 2014 Mar;27(2):135-45
- [27] Drechsler C, Krane V, Ritz E et al. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation* 2009 Dec 15;120(24):2421-8
- [28] Williams ME, Garg R, Wang W et al. High Hemoglobin A1c levels and glycemic variability increase risk of severe hypoglycemia in diabetic hemodialysis patients. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2014 Apr;18(2):423-32
- [29] Flynn C, Bakris GL. Noninsulin glucose-lowering agents for the treatment of patients on dialysis. *Nature reviews. Nephrology* 2013 Mar;9(3):147-53
- [30] Arnouts P, Bolognani D, Nistor I et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 Jul;29(7):1284-300
- [31] Lalau JD, Arnouts P, Sharif A et al. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney international* 2015 Feb;87(2):308-22
- [32] Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45mL/min). *NDT* 2015 (30):ii1-ii142
- [33] Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, El-Deen MA et al. Metformin in peritoneal dialysis: a pilot experience. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2014 Jun;34(4):368-75
- [34] Brunelli SM, Thadhani R, Ikizler TA et al. Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes. *Kidney international* 2009 May;75(9):961-8
- [35] Lynch KE, Rhee CM, Brunelli SM et al. Thiazolidinedione use is associated with improved all-cause mortality compared with sulfonyleureas among diabetic hemodialysis patients. *Journal of diabetes* 2014 Jul;6(4):381-3
- [36] Liu Y, Coresh J, Eustace JA et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004 Jan 28;291(4):451-9
- [37] Shoji T, Masakane I, Watanabe Y et al. Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predicts atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 May;6(5):1112-20
- [38] Hou W, Lv J, Perkovic V et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal* 2013 Jun;34(24):1807-17
- [39] Wanner C, Krane V, März W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2005 Jul 21;353(3):238-48
- [40] Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2009 Apr 2;360(14):1395-407
- [41] Lee JE, Oh KH, Choi KH et al. Statin therapy is associated with improved survival in incident peritoneal dialysis patients: propensity-matched comparison. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Dec;26(12):4090-4
- [42] Holdaas H, Holme I, Schmieder RE et al. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011 Jul;22(7):1335-41
- [43] März W, Genser B, Drechsler C et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Jun;6(6):1316-25
- [44] Silbernagel G, Fauler G, Genser B et al. Intestinal cholesterol absorption, treatment with atorvastatin, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2015 Jun 2;65(21):2291-8
- [45] Zager PG, Nikolic J, Brown RH et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. Kidney international* 1998 Aug;54(2):561-9
- [46] Li Z, Lacson E Jr, Lowrie EG et al. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Oct;48(4):606-15
- [47] Robinson BM, Tong L, Zhang J et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney international* 2012 Sep;82(5):570-80
- [48] Inaba M, Karaboyas A, Akiba T et al. Association of blood pressure with all-cause mortality and stroke in Japanese hemodialysis patients: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2014 Jul;18(3):607-15
- [49] Bansal N, McCulloch CE, Rahman M et al. Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: the chronic renal insufficiency cohort study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 2015 Jan;65(1):93-100
- [50] Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ et al. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific sessions. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 2005 Apr;45(4):811-7
- [51] Losito A, Del Vecchio L, Lusenti T et al. Systolic blood pressure and mortality in chronic hemodialysis patients: results of a nationwide italian study. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 2013 May;15(5):328-32
- [52] K/DOQI Workgroup K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005 Apr;45(4 Suppl 3):S1-153
- [53] Ogura M, Yamada Y, Terawaki H et al. Home systolic blood pressure on the morning of dialysis days has prognostic impact for hypertensive hemodialysis patients. *Clinical and experimental nephrology* 2012 Jun;16(3):427-32
- [54] Alborzi P, Patel N, Agarwal R et al. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007 Nov;2(6):1228-34
- [55] Agarwal R, Andersen MJ, Bishu K et al. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients. *Kidney international* 2006 Mar;69(5):900-6
- [56] Agarwal R, Brim NJ, Mahenthiran J et al. Out-of-hemodialysis-unit blood pressure is a superior determinant of left ventricular hypertrophy. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 2006 Jan;47(1):62-8
- [57] da Silva GV, de Barros S, Abensur H et al. Home blood pressure monitoring in blood pressure control among haemodialysis patients: an open randomized clinical trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Dec;24(12):3805-11
- [58] Agarwal R, Flynn J, Pogue V et al. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2014 Aug;25(8):1630-46
- [59] Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 2010 Mar;55(3):762-8

[60] Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* (London, England) 2009 Mar 21;373(9668):1009-15

[61] Agarwal R, Sinha AD Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979) 2009 May;53(5):860-6

[62] Shireman TI, Phadnis MA, Wetmore JB et al. Antihypertensive medication exposure and cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *American journal of nephrology* 2014;40(2):113-22

[63] Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Nov;40(5):1023-9

[64] Takahashi A, Takase H, Toriyama T et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis--a randomized study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Sep;21(9):2507-12

[65] Zannad F, Kessler M, Leheret P et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney international* 2006 Oct;70(7):1318-24

[66] Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Sep;52(3):501-6

[67] Iseki K, Arima H, Kohagura K et al. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Jun;28(6):1579-89

[68] Tepel M, Hopfenmueller W, Scholze A et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Nov;23(11):3605-12

[69] Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 Mar;29(3):672-81

[70] Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2014 Feb 18;63(6):528-36