

VODIČ DOBRE KLINIČKE
PRAKSE ZA LEČENJE
BOLESNIKA SA
DIABETES MELLITUS-
om i HRONIČNOM
BUBREŽNOM SLABOŠĆU
STADIJUMA 3b ILI VIŠIM
(eGFR<45ml/min)



Disclaimer:

This document is written on behalf of ERBP which is an official body of the ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) and is based on the official Publication in Nephrology, Dialysis and Transplantation. ERBP only takes full responsibility for the original full guideline in English as published in

http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full

Napomena: Ovaj dokument je pisan u ime ERBP koji je zvanično telo ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) i zasnovan je na zvaničnoj publikaciji u časopisu Nephrology Dialysis Transplantation. ERBP preuzima punu odgovornost samo za originalnu verziju vodiča na engleskom jeziku publikovanom u

http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full

Sadržaj

Radna grupa za izradu vodiča	4
Uvod	5
POGLAVLJE 1. PITANJA U VEZI SA METODAMA ZAMENE BUBREŽNE FUNKCIJE KOD BOLESNIKA SA DIJABETESOM I TERMINALNOM BUBREŽNOM SLABOŠĆU	6
Poglavlje 1.1. Da li je kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijum 5 treba preporučiti peritoneumsku ili hemodijalizu kao prvi izbor modaliteta zamene bubrežne funkcije?	6
Poglavlje 1.2. Da li bolesnici sa dijabetedom i HBS stadijum 5 treba da započnu dijalizu ranije, npr. pre nastanka simptoma, u odnosu na bolesnike bez dijabetesa?	6
Poglavlje 1.3. Koji oblik vaskularnog pristupa je bolji kao inicijalni kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 5 - nativna arteriovenksa fistula, graft ili tunelizovani dvolumenski kateter?	7
Poglavlje 1.4 Da li postoji korist od transpantacije bubega kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 5?	7
POGLAVLJE 2. PITANJA U VEZI SA GLIKOREGULACIJOM KOD BOLESNIKA SA DIJABETESOM I HBS STADIJUMOM 3B ILI VIŠIM (eGFR<45ml/min)	8
Poglavlje 2.1	
A: Da li treba težiti smanjenju vrednosti HbA1c striktnom glikoregulacijom kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b i višim (eGFR<45ml/min)?	8
B: Da li je agresivna strategija lečenje (ogledana u broju injekcija, kontroli i praćenju) bolja u odnosu na manje striktnu strategiju lečenja dijabetesa insulinom kod bolesnika sa HBS stadijum 3b i višim (eGFR<45ml/min)?	8
Poglavlje 2.2. Postoji li bolji vid kontrole adekvatnosti glikoregulacije od HbA1c kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m2)?	8
Poglavlje 2.3.	
A. Da li je određena grupa oralnih antihiperглиkemika bolja u odnosu na druge u kontekstu mortaliteta, komplikacija, adekvatnosti glikoregulacije kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m2)?	9
B. Da li je kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m2) bolji terapijski pristup maksimalnim dozama oralnih antihiperглиkemika od započinjanja terapije insulinom u ranoj fazi?	9
POGLAVLJE 3. PITANJA U VEZI SA LEČENJEM KARDIOVASKULARNIH RIZIKA KOD BOLESNIKA SA DIJABETOM I HBS STADIJUM 3B ILI VIŠIM (eGFR<45ml/min)	10
Poglavlje 3.1 Koji vid lečenja se preferira kod bolesnika sa koronarnom bolešću i dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m2) ili na hemodijalizi - perkutana koronarna intervencija (PCI), aortokoronarni bajpas (CABG) ili konzervativna terapija?	10
Poglavlje 3.2 Da li kod bolesnika sa kardiolovaskularnim oboljenjima (srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, hipertenzija) koji imaju dijabetes i HBS stadijum 3b ili viši (eGFR<45ml/min/1.73m2) ili su na dijalizi, treba u terapiju uključiti inhibitore RAAS sistema radi prevencije kardiovaskularnih događaja?	11
Poglavlje 3.3 Da li kod bolesnika koji imaju dijabetes i HBS stadijum 3b ili viši (eGFR< 45ml/min/1.73m2) ili su na dijalizi, treba uključiti beta blokatora radi prevencije iznenadne srčane smrti?	11
Poglavlje 3.4 Da li kod bolesnika koji imaju dijabetes i HBS stadijum 3b ili viši (eGFR< 45ml/min/1.73m2) treba težiti ka nižem arterijskom krvnom pritisku nego u opštoj populaciji?	12
Poglavlje 3.5 Da li kod bolesnika koji imaju dijabetes i HBS stadijum 3b ili viši (eGFR< 45ml/min/1.73m2) ili su na dijalizi, treba uključiti terapiju za snižavanje lipida u primarnoj prevenciji?	12
Poglavlje 3.6	
A. Da li kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m2), treba preporučiti aktivnosti koje povećavaju energetske potrošnje i fizičku aktivnost?	13
B. Da li kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m2), treba preporučiti aktivnosti u cilju redukcije energetske unosa?	13
Poglavlje 3.7 Da li kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m2), treba preporučiti antitrombotičnu terapiju, bez obzira na kardiovaskularni rizik?	13
Tabele	14
Slike	16

Radna grupa za izradu vodiča

Henk Bilo

Consultant physician, Department of Internal Medicine, Isala Clinics, Zwolle, the Netherlands
University Medical Center, Groningen, the Netherlands

Luis Coentrão

Consultant nephrologist, Nephrology and Infectious Diseases Research and Development Group, INEB-(I35), University of Porto, Porto, Portugal

Cécile Couchoud

Epidemiologist, REIN registry, Agence de la biomédecine, Saint-Denis La Plaine, France

Adrian Covic

Consultant nephrologist, Clinic of Nephrology, C. I. Parhon University Hospital, Gr T. Popa, University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Johan De Sutter

Consultant cardiologist, Maria Middelaers Ziekenhuis, Ghent, Belgium

Christiane Drechsler

Consultant nephrologist, Division of Nephrology, University of Würzburg, Würzburg, Germany,
Member of the ERBP Methods Support Team

Luigi Gnudi

Consultant endocrinologist, Unit for Metabolic Medicine, Department of Diabetes and Endocrinology, Cardiovascular Division, Guy's and St. Thomas Hospital, King's College London, London United Kingdom

David Goldsmith

Consultant nephrologist, Renal and Transplantation Department, Guy's Hospital, London, UK

James Heaf

Consultant nephrologist, Department of Nephrology B, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Olof Heimbürger

Consultant nephrologist, Division of Renal Medicine, Department of Clinical Science, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden

Kitty J. Jager

Epidemiologist, director of the ERA-EDTA registry, Department of Medical Informatics, Amsterdam Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Hakan Nacak

PhD-student, Department of Clinical Epidemiology, University Medical Centre, Leiden, the Netherlands

Maria José Soler

Consultant nephrologist, Department of Nephrology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, Institut Hospital del Mar of Medical Research (IMIM), Barcelona, Spain

Liesbeth Van Huffel

Resident endocrinologist, Endocrinology Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Charlie Tomson

Consultant nephrologist, Newcastle upon Tyne Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Steven Van Laecke

Consultant nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Laurent Weekers

Consultant nephrologist, Service of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Centre Hospitalier Universitaire, Liège, Belgium

Andrzej Wiećek

Consultant nephrologist, Department of Nephrology, Endocrinology, and Metabolic Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

ERBP methods support team

Davide Bolignano

Clinical researcher, Institute of Clinical Physiology, National Council of Research, Reggio Calabria-Italy

Maria Haller

Specialist registrar nephrology, KH Elisabethinen Linz, Linz, Austria

Evi Nagler

Consultant nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Ionut Nistor

Consultant nephrologist, Gr. T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Sabine van der Veer

Implementation specialist, Centre for Health Informatics, University of Manchester, Manchester, United Kingdom

Wim Van Biesen

Chair of the guideline development group) Chair of ERBP Consultant nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Uvod

Dijabetes postaje sve veći problem za zdravstveni sistem, pre svega zbog povećanja njegove prevalence. Pored komplikacija u vidu oboljenja kardiovaskularnog sistema, dijabetes dovodi i do hronične bubrežne slabosti (HBS). HBS može biti direktna posledica dijabetesne nefropatije, ali može nastati i indirektno, npr. kao posledica disfunkcije mokraćne bešike usled polineuropatije, recidivantnih urinarnih infekcija ili makrovaskularne angiopatije. Takođe, mnogi bolesnici kod kojih je došlo do nastanka HBS usled nekog drugog razloga mogu da obole ili možda već imaju dijabetes. Uz to, mnogi lekovi koji se koriste u lečenju HBS mogu dovesti do dijabetesa (npr. kortikosteroidi, kalcineurinski inhibitori).

Iako postoji dobro znana i izražena interreakcija između dijabetesa i HBS, terapijski pristup bolesnicima sa dijabetesom i HBS stadijum 3b ili višim (eGFR<45ml/min) i dalje je kontroverzan. Brojni klinički vodiči se bave lečenjem bolesnika sa dijabetesom u cilju prevencije i odlaganja nastanka HBS, uglavnom definisanim prisustvom mikro i makroproteinurije. Međutim, nijedan od pomenutih dokumenata se nije specifično bavio populacijom bolesnika sa HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min). Postoji mali broj dobro dizajniranih, prospektivnih studija koje obuhvataju ovu populaciju bolesnika, dok većina studija obuhvata ili bolesnike sa DM ili bolesnike sa HBS u stadijumu 3b. Ove činjenice donekle ograničavaju primenu principa „medicina zasnovana na dokazima“ u ovoj oblasti.

Zbog toga, u svetlu novih dostignuća, savetodavni odbor ERBP je odlučio da je potreban vodič dobre kliničke prakse za lečenje bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijum 3b i višim (eGFR<45ml/min) koji bi omogućio: 1. Jasno prepoznavnje značaja pristupa lečenja bolesnika na principu „medicina zasnovana na dokazima“ radi unapređenja kvaliteta, bezbednosti bolesnika kao i promovisanje jasnog i transparentnog okvira daljeg razvoja zdravstvene službe i zdravstvene zaštite. 2. Pojava novih dijagnostičkih i terapijskih procedura u ovoj oblasti, naglašava potrebu preciznih, tačnih i transparentnih procesa evaluacije radi olakšavanja donošenja ključnih odluka. Pored rigoroznijeg pristupa metodologiji i evaluaciji ove problematike, namera nam je bila da obezbedimo da vodič bude fokusiran na ishode od značaja za bolesnike i da ima praktični značaj lekarima u svakodnevnom radu sa bolesnicima.

Nadamo se da ćete uživati čitajući ovaj vodič i da će vam biti značajan i koristan u svakodnevnoj kliničkoj praksi za lečenje bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijum 3b i višim.

Napomena: ovaj vodič je preveden sa odobrenjem ERBP, zvaničnim organom ERA-EDTA zaduženim za vodiče dobre kliničke prakse. Međutim, ERBP preuzima punu odgovornost samo za originalnu verziju vodiča na engleskom jeziku publikovanom u Nephrol.Dial.Transplant.

http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full

<http://european-renal-best-practice.org/>

POGLAVLJE 1. PITANJA U VEZI SA METODAMA ZAMENE BUBREŽNE FUNKCIJE KOD BOLESNIKA SA DIJABETESOM I TERMINALNOM BUBREŽNOM SLABOŠĆU

Poglavlje 1.1. Da li se kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijum 5 preferira peritoneumska ili hemodijaliza kao prvi izbor modaliteta zamene bubrežne funkcije?

1.1.1 Preporučuje se da se pri izboru modaliteta zamene bubrežne funkcije prednost da opštem, kliničkom stanju bolesnika kao i ličnom izboru samog bolesnika, s obzirom na odsustvo dokaza o superiornosti jednog modaliteta dijalize nad drugim kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijum 5 (1C).

1.1.2 Preporučuje se da se bolesniku pruže adekvatne i nepristrasne informacije o različitim terapijskim modalitetima (1A).

1.1.3 Kod bolesnika koji su se odlučili za hemodijalizu (HD), kao vid zamene bubrežne funkcije, savetuje se da koristi visoko propustljiva (high flux) u odnosu na niskopropustljivu (low flux) membranu dijalizatora, ukoliko je to moguće (2C).

1.1.4 Kod ove grupe bolesnika nema razlike u superiornosti između HD i hemodijaliftracije (HDF) (2B).

Savet za kliničku praksu

Potrebno je uveriti se da li su svi modaliteti zamene bubrežne funkcije (peritoneumska dijaliza (PD), HD u dijaliznom centru, kućna HD, noćne HD, različite opcije transplantacije) podjednako dostupni bolesniku, radi mogućnosti slobodnog odabira modaliteta lečenja.

Poglavlje 1.2. Da li bolesnici sa dijabetesom i HBS stadijum 5 treba da započnu dijalizu ranije, npr. pre nastanka simptoma, u odnosu na bolesnike bez dijabetesa?

1.2.1 Preporučuje se da se koriste isti kriterijumi za odluku o vremenu započinjanja lečenja dijalizama kao i za bolesnike bez dijabetesa (1A).

Savet za kliničku praksu

1. U kliničkoj praksi nije uvek lako napraviti razliku između simptoma nastalih zbog višegodišnjeg dijabetesa (mučnina prouzrokovana polineuropatijom i gastroparezom) i uremijske simptomatologije (mučnina uzrokovana uremijom).

2. Razgovarati sa bolesnicima koji su se odlučili za HD kao vid zamene bubrežne funkcije, predočiti im određene faktore koji mogu uticati na tu odluku kao na optimalno vreme za kreiranje vaskularnog pristupa:

- (a) brzina progresije bubrežne insuficijencije
- (b) mogućnost kreiranja funkcionalnog vaskularnog pristupa
- (c) vreme očekivanog trajanja životnog veka.

Poglavlje 1.3. Koji oblik vaskularnog pristupa je bolji kao inicijalni kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 5 - nativna arteriovenksa fistula, graft ili tunelizovani dvolumenski kateter?

1.3.1 Preporučuje se da se preduzme maksimalni napor da bi se izbegao tunelizovani dvolumenski kateter kao inicijalni oblik vaskularnog pristupa za HD (1C).

1.3.2 Preporučujemo da se pacijentu predoče sve prednosti, nedostaci i rizici svakog od mogućih oblika vaskularnog pristupa.

Savet za kliničku praksu

Prilikom donošenja odluke da li pristupiti kreiranju nativne arteriovenske fistule, potrebno je razmotriti sledeće okolnosti:

- očekivano vreme preživljavanja bolesnika
- očekivan kvalitet života bolesnika
- mogućnost uspešnog kreiranja vaskularnog pristupa, procenjenog na osnovu kolor-dopler pregleda krvnih sudova (slika 2).

Poglavlje 1.4 Da li postoji korist od transplantacije bubrega kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 5?

1.4.1 Preporučuje se da se bolesnicima predoče jasne informacije o različitim opcijama trasnplantacije (sa živog donora, kadavera, uporedo sa transplantacijom pankreasa) i njihovim očekivanim ishodima kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 4 i 5 pogodnim za transplantaciju bubrega (tabela 5) (1D).

Odnosi se na bolesnike sa tip 1 dijabetesom i HBS stadijumom 5

1.4.2 Savetuje se transplantacija bubrega sa živog davaoca ili istovremena trasnplantacija pankreasa i bubrega radi poboljšanja preživljavanja kod podobnih bolesnika (2C).

1.4.3 Ne savetuje se transplantacija Langerhasnovih ostrvaca pankreasa nakon transplantacije bubrega sa ciljem poboljšanja preživljavanja (2C).

1.4.4 Savetuje se transplantacija pankreasa nakon transplantacije bubrega radi poboljšanja preživljavanja (2C).

Odnosi se na bolesnike sa tip 2 dijabetesom i HBI stadijumom 5

1.4.5 Ne preporučuje se trasnplantacija pankreasa ili istovremenu transplantaciju bubrega i pankreasa (1D).

1.4.6 Preporuka je da dijabetes nije kontraindikacija za transplantaciju bubrega ukoliko su zadovoljeni drugi uključujući i isključujući kriterijumi za transplantaciju bubrega (1C).

Savet za kliničku praksu

- Kod bolesnika sa tip 1 dijabetesom istovremena transplantacija pankreasa i bubrega unapređuje kvalitet života i kontrolu glikemije i smanjuje pojavu neuropatije i dijabetesne retinopatije.
- Može biti značajnih perioperativnih komplikacija kod istovremene trasnplantacije bubrega i pankreasa.

- Pogledati ERBP vodič o trasplantaciji bubrega gde je navedena evaluacija donora i recipijenta bubrega i perioperativnog lečenja, radi procene pogodnosti bolesnika za trasplantaciju bubrega.

POGLAVLJE 2. PITANJA U VEZI SA GLIKOREGULACIJOM KOD BOLESNIKA SA DIJABETESOM I HBS STADIJUMOM 3B ILI VIŠIM (eGFR<45ml/min)

Poglavlje 2.1

A. Da li treba težiti smanjenju vrednosti HbA1c striktnom glikoregulacijom kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b i višim (eGFR<45ml/min)?

B. Da li je agresivna strategija lečenje (koja se ogleda u broju injekcija, kontroli i praćenju) bolja u odnosu na manje striktnu strategiju lečenja dijabetesa insulinom kod bolesnika sa HBS stadijum 3b i višim (eGFR<45ml/min)?

2.1.1 Ne preporučuje se striktna glikoregulacija ukoliko je ona praćena epizodama teških hipoglikemija (1B).

2.1.2 Preporučuje se oprezan pokušaj striktno glikoregulacije sa namerom snižavanja vrednosti HbA1c kada su njegove vrednosti > 8,5% (69mmol/mol) (1C).

2.1.3 Savetuje se oprezan pokušaj striktno glikoregulacije, kao što je prikazano algoritmom na slici 4, sa namerom snižavanja vrednosti HbA1c u svim ostalim slučajevima (2D).

2.1.4 Preporučuje se intenzivno praćnje radi sprečavanja hipoglikemijskih epizoda samo kod visokorizičnih bolesnika (2D).

Savet za kliničku praksu

- Hipoglikemija se definiše kao „blaga“ ukoliko bolesnik može sam da je reši ili kao „teška“ ukoliko mu je potrebna pomoć druge osobe.
- Najznačajniji pristup lečenja je izbeći epizode hipoglikemije.
- Osposobiti bolesnike sa srednjim i visokim rizikom za slučaj nastanka hipoglikemije da sprovode redovno praćenje glikemije korišćenjem validnih uređaja za merenje glikemije.
- Bolesnici koji su pod malim, umerenim i visokim rizikom od nastanka hipoglikemije su prikazani na slici 5.

Poglavlje 2.2. Postoji li bolji vid kontrole adekvatnosti glikoregulacije od HbA1c kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m²)?

2.2.1 Preporučujemo da se kao uobičajen parametar u proceni adekvatne glikoregulacije koristi HbA1c, kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m²) (1C).

Savet za kliničku praksu

- Upotrebu uređaja za kontinuirano merenje glikemije treba razmotriti kod visoko rizičnih bolesnika kojima striktna kontrola glikoregulacije donosi korist.
- Korelacija između vrednosti HbA1 i dugoročne glikoregulacije može biti različita kod ovih bolesnika u odnosu na bolesnike sa boljom bubrežnom funkcijom. Ovo se odnosi kako na apsolutne vrednosti HbA1c tako i na njegov trend promene tokom vremena praćenja.
- Faktori koji mogu dovesti do nižih vrednosti HbA1c od očekivanih:
 - skraćen poluživot eritrocita
 - povećana eritropoeza (usled suplementacije Fe, EPO).
- Faktori koji mogu dovesti do viših vrednosti HbA1c od očekivanih:
 - akumulacija uremijskih toksina.

Poglavlje 2.3

A. Da li je određena grupa oralnih antihiperglikemika superiornija u odnosu na druge u kontekstu mortaliteta, komplikacija, adekvatnosti glikoregulacije kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eFGR<45ml/min/1.73m²)?

B. Da li je kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eFGR<45ml/min/1.73m²) bolji terapijski pristup maksimalnim dozama oralnih antihiperglikemika od započinjanja terapije insulinom u ranoj fazi?

2.3.1 Preporučujemo Metformin, u dozi prilagođenoj funkciji bubrega, kao lek prve linije ukoliko higijensko dijetetski režim nije uspeo da dovede HbA1c u željeni opseg vrednost shodno prikazanom na slici 4. (1B)

2.3.2 Ukoliko je potrebno poboljšati glikoregulaciju shodno prikazanom na slici 4, preporučujemo da se kao dodatni preparat doda lek sa niskim rizikom od nastanka hipoglikemije (slika 5, 6, 7) (1B)

2.3.3 Preporučujemo da se bolesnik obuči da privremeno obustavi upotrebu Metformina u uslovima moguće dehidracije, primene kontrastnog sredstva ili u situacijama povišenog rizika akutizacije HBS. (1C).

Savet za kliničku praksu

- Razmotriti primenu flajera za edukaciju bolesnika kada da obustave Metformin iz terapije.
- Stanja koja su okarakterisana kao mali, srednji ili visok rizik za nastanak hipoglikemije su prikazana na slici 5.
- Rizik da pojedini lekovi dovedu do nastanka hipoglikemije su prikazani na slici 5 i slici 7.
- Kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eFGR<45ml/min/1.73m²) koji su na terapiji metforminom, ordinirajući lekar treba da donese odluku o privremenoj obustavi primene leka 48h pre primene kontrastnog sredstva, balansirati između rizika nastanka

kontrastom indukovane nefropatije (zavisno od tipa i količine primene kontrastnog sredstva, da li je primena intravenska ili intraarterijska), kao i prisustva drugih rizikofaktora koji mogu dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije (dehidracija, upotreba NSAID, upotreba inhibitora RAAS-a) i potencijalnog rizika nastanka oštećenja zdravlja prekidom upotrebe leka (taj rizik je najčešće mali, s obzirom da se radi o kratkom vremenskom periodu kada je upotreba leka obustavljena).

- Imajući u vidu da različiti oralni antihiperglikemici mogu imati različiti renalni klirens, treba izbegavati kombinaciju različitih oralnih antihiperglikemika, jer može doći do predoziranja lekom kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m²).

POGLAVLJE 3. PITANJA U VEZI SA LEČENJEM KARDIOVASKULARNIH RIZIKA KOD BOLESNIKA SA DIJABETOM I HBS STADIJUM 3B ILI VIŠIM (eGFR<45ml/min)

Poglavlje 3.1 Koji vid lečenja se preferira kod bolesnika sa koronarnom bolešću i dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m²) ili na hemodijalizi - perkutana koronarna intervencija (PCI), aortokoronarni bajpas (CABG) ili konzervativna terapija?

3.1.1 Preporučuje se da koronarnu angiografiju ne treba izostaviti samo kako bi se izbegla kontrastom indukovana nefropatija kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m²) (1D).

3.1.2. Preporučuje se da se razmotri optimalna medikamentozna terapija kao primarni vid lečenja kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću, osim kod bolesnika koji imaju značajnu stenozu levog glavnog stabla, stenozu proksimalnog dela leve descendente arterije ili višesudovnu bolest (1C).

3.1.3. Preporuka je da ukoliko je odlučeno da je optimalan vid lečenja koronarne bolesti revaskularizacija, primena aortokoronarnog bajpasa ima prednost u odnosu na PCI kod bolesnika sa višesudovnom bolešću ili kompleksnim lezijama koronarnih arterija (SYNTAX skor>22) (1C).

3.1.4. Preporuka je da se kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min) akutni koronarni sindrom leči isto kao kod bolesnika sa dijabetesom i bez HBS ili kod bolesnika sa HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m²) a bez dijabetesa (1D).

Savet za kliničku praksu

Za bolesnike sa stabilnom koronarnom bolešću,

- Optimalna medikamentozna terapija je najbolji vid lečenja.
- Kada postoji šira oblast ishemije miokarda ili značajna stenozna levog glavnog stabla ili proksimalnog dela leve descendente arterije (LAD), aortokoronarni bajpas je najbolji vid lečenja.

Za bolesnike sa infarktom miokarda i ST-elevacijom (STEMI), preporučuje se primarna PCI u odnosu na fibrinolizu, ukoliko je izvodljiva unutar preporučenog vremena.

Za bolesnike sa infarktom miokarda bez ST-elevacije (non-STEMI - NSTEMI)

- CABG ima bolji ishod (mortalitet, teški neželjeni kardiovaskularni događaji) u odnosu na PCI kod bolesnika sa lezijom glavnog stabla i/ili uznapredovalom višesudovnom bolešću.
- Farmakološka terapija, uključujući antitrombocitnu terapiju, se koristi pod uslovom da su doze lekova prilagođene funkciji bubrega.

Poglavlje 3.2 Da li kod bolesnika sa kardiolovaskularnim oboljenjima (srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, hipertenzija) koji imaju dijabetes i HBS stadijum 3b ili viši (eGFR<45ml/min/1.73m²) ili su na dijalizi, treba da se propisu inhibitori RAAS sistema radi prevencije kardiovaskularnih događaja?

3.2.1 Preporučuje se da bolesnici sa HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m² ili su na dijalizi) i dijabetesom koji imaju kardiovaskularna oboljenja (srčanu insuficijenciju, ishemijsku bolest srca) budu lečeni sa ACE-I u maksimalnoj dozi koju bolesnik toleriše (1B).

3.2.2 Smatra se da ne postoje dovoljni dokazi koji opravdavaju uvođenje blokatora angiotenzin receptora (ARB) kod osoba sa HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m² ili su na dijalizi) i dijabetesom koji imaju kardiovaskularna oboljenja (srčanu insuficijenciju, ishemijsku bolest srca), ali imaju intoleranciju na ACE-I (2B).

3.2.3 Ne preporučuje se kombinovanje različitih vrsta renin-angiotenzin-blokirajućih lekova (ACE-I, ARB ili direktnih renin inhibitora) (1A).

Savet za kliničku praksu

Ne postoje dovoljni dokazi da RAAS inhibitore treba isključiti kod bolesnika sa HBS, kada bolest progredira do 5. stadijuma HBS. Na svakom pojedinačnom slučaju treba razmotriti isključivanje RAAS inhibitora iz terapije, sa ciljem odlaganja početka lečenja metodama zamene bubrežne funkcije.

Poglavlje 3.3 Da li kod bolesnika koji imaju dijabetes i HBS stadijum 3b ili viši (eGFR< 45ml/min/1.73m²) ili su na dijalizi, treba da propisujemo beta blokatora radi prevencije iznenadne srčane smrti?

3.3.1 Predlaže se uvođenje selektivnih beta blokatora kao primarnu prevenciju kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim, i nastaviti njihovu upotrebu ukoliko ih bolesnik toleriše (2C).

3.3.2 Predlaže se propisivanje lipofilnih umesto hidrofilnih beta blokatora kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min) (2C).

Poglavlje 3.4 Da li kod bolesnika koji imaju dijabetes i HBS stadijum 3b ili viši (eGFR < 45ml/min/1.73m²) treba da težimo ka nižem arterijskom krvnom pritisku nego u opštoj populaciji?

3.4.1 Ne preporučuje se postizanje nižeg arterijskog krvnog pritiska kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR < 45ml/min/1.73m²) nego u opštoj populaciji (2C).

3.4.2 Savetuje se da svi lekovi za snižavanje arterijskog krvnog pritiska se mogu ravnopravno upotrebljavati kod bolesnika bez proteinurije sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR < 45ml/min/1.73m²) (2C).

Savet za kliničku praksu

- Krvni pritisak treba pažljivo snižavati ka ciljnoj vrednosti <140 mmHg SKP, uz praćenje tolerancije i izbegavanje sporednih neželjenih efekata.
- Bolesnici sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim, mogu da imaju autonomnu disfunkciju zbog koje su skloniji komplikacijama udruženim sa iznenadnom hipotenzijom.
- Dijastolni krvni pritisak, koji je previše nizak, može da ugrozi koronarnu perfuziju.

Poglavlje 3.5 Da li kod bolesnika koji imaju dijabetes i HBS stadijum 3b ili viši (eGFR < 45ml/min/1.73m²) ili su na dijalizi, treba da se propisuje terapija za snižavanje lipida u primarnoj prevenciji?

3.5.1 Preporučuje se uvođenje statina u terapiju kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b i 4 (1B).

3.5.2 Predlaže se da kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 5 treba razmotriti primenu statina (2C).

3.5.3 Ne preporučuje se uvođenje statina kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 5D (1A).

3.5.4 Ne postoji saglasnost u radnoj grupi za razvoj vodiča kliničke prakse da li statine treba obustaviti ili ne kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 5D.

3.5.5 Savetujemo da fibrati mogu da zamene statine kod bolesnika sa HBS stadijumom 3b koji ne tolerišu statine (2B).

Savet za kliničku praksu

- Doze lekova za snižavanje lipida, treba prilagoditi funkciji bubrega (Tabela 8).
- Kako doze prikazane u Tabeli 8 treba smatrati maksimalnim dozama za bolesnike sa HBS, ponovljena merenja nivoa lipida nemaju dijagnostičku ili terapijsku vrednost.
- Kod bolesnika sa HBS stadijumom 5 ili HBS stadijumom 5D, terapijski pristup treba biti vođen motivisanošću bolesnika da uzima lek, kao i benefitom i potencijalnim rizicima primenjene terapije.

Poglavlje 3.6

A. Da li kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m²), treba da preporučimo aktivnosti koje povećavaju energetske potrošnju i fizičku aktivnost?

B. Da li kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min/1.73m²), treba da preporučimo aktivnosti u cilju redukcije energetskog unosa?

3.6.1 Predlaže se da bolesnici sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min) obavljaju dodatne fizičke vežbe najmanje tri puta ½h do 1h/nedeljno radi redukcije masnog tkiva i poboljšanja kvaliteta života (2D).

3.6.2 Smatra se da nema dokaza o opasnosti kada se preporučuje individualiziran tretman povećanih fizičkih vežbi (2C).

3.6.3 Kada je potrebno redukovati telesnu težinu kod bolesnika sa dijabetesom i prekomernom telesnom težinom, preporučuje se nadzor nutricioniste kako bi se obezbedilo smanjenje samo masnog tkiva, a predupredila malnutricija (1C).

Poglavlje 3.7 Da li kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR <45ml/min/1.73m²) treba preporučiti antiagregacionu terapiju bez obzira na kardiovaskularni rizik?

3.7.1 Preporučuje se da se inhibitori glikoproteina IIb/IIIa ne uvode u standardni terapijski protokol kako bi se smanjila smrtnost, infarkt miokarda ili potreba za koronarnom revaskularizacijom kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) ili visokorizičnom arterijskom koronarnom intervencijom (1B).

3.7.2 Predlaže se da se u standardni terapijski protokol ne uvode thienopyridine ili ticagrelor radi smanjenja smrtnosti, infarkta miokarda ili potrebe za koronarnom revaskularizacijom kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) ili visokorizičnom arterijskom koronarnom intervencijom, osim ako ne postoji dodatni faktor rizika za krvarenje (2B).

3.7.3 Preporučuje se uvođenje aspirina u protokol sekundarne prevencije, osim ako postoji kontraindikacija, neželjeni sporedni efekti ili intolerancija (1C).

3.7.4 Predlaže se uvođenje aspirina kao primarne prevencije samo kod bolesnika bez dodatnih faktora rizika za značajno krvarenje (2C).

Savet za kliničku praksu

Razmotriti upotrebu clopidogrela kao alternativu aspirinu kod bolesnika sa jasnom intolerancijom ili kontraindikacijama za aspirin.

Tabele

Tabala 6: Poređenje različitih pokazatelja glikemije kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim

Marker	Prednosti	Nedostaci
HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> • Pokazatelj dugoročne koncentracije glukoze • Odlučna standardizacija HbA1c testova • Univerzalno dostupan osnovni referentni sistem za merenje • Naučni dokazi o povezanosti sa ishodom iz nekoliko studija • U poređenju sa glikemijom, manje osetljiv na preanalitičke varijable, niže biološko variranje kod jednog bolesnika, sa malo/bez dnevne varijacije, sa malo/bez uticaja akutnog stresa i sa malo/bez uticaja čestih lekova za koje je poznato da utiču na metabolizam glukoze • Odlučno izdvajanje frakcije HbA1c od ostalih proizvoda hemoglobina i bez interferencije sa karboksihemoglobinom usled tehnološkog napretka za merenje HbA1c • Merenje kratkoročne kontrole glikemije (2-3 nedelje) • Ne zavisi od pola, životnog veka eritrocita, terapije eritropoetinom niti od koncentracije albumina u serumu • Značajna povezanost sa pokazateljima vaskularnog oštećenja 	<ul style="list-style-type: none"> • Lažno povećanje vrednosti kod deficijencije gvožđa, deficijencije vitamina B12, smanjene eritropoeze, alkoholizma, hronične insuficijencije bubrega, smanjenog pH eritrocita, povećanog životnog veka eritrocita, splenektomije, hiperbilirubinemije, karboksihemoglobina, upotrebe velikih doza aspirina, hronične upotrebe opijata • Lažno smanjenje vrednosti je prijavljeno posle davanja eritropoetina, gvožđa ili vitamina B12; kod retikulocitoze, hronične insuficijencije jetre, upotrebe aspirina, vitamina C, vitamina E, nekih hemoglobiнопатija, povećanog pH eritrocita, smanjenog životnog veka eritrocita, splenomegalije, reumatoidnog artritisa, lekova kao što su antiretrovirali, ribavirin i dapson, hipertiglicidemijske • Različite promene su videne kod HbF, hemoglobiнопатija, methemoglobina, genskih determinanti • Na vrednosti mogu da utiču lpenija, hiperbilirubinemija, hemoliza, hiperuricemija, unos velikih doza aspirina, hipoproteinemija/nutritivni status, starost, albuminurija, ciroza, disfunkcija štitne žlezde i pušenje • Koncentracija je obrnuto proporcionalna indeksu telesne težine, ukupnom masnom tkivu i visceralnom masnom tkivu • Različite referentne vrednosti u zavisnosti od primenjenog metoda • Nedovoljno podataka, posebno o njegovoj upotrebi kao cilju • Skup, zahteva mnogo vremena, nije široko dostupan • Kontradiktorni rezultati koji se odnose na povezanost između fruktozamina i prosečnih koncentracija glukoze kod bolesnika sa HBS stadijumom 3b ili višim • Na vrednosti može uticati nefrotski sindrom, disfunkcija štitne žlezde, terapija glukokortikoidima, ciroza jetre, žutica • Kod uremijskih bolesnika na koncentraciju mogu uticati druge promenljive osim glikemije, uključujući hipoaalbuminemiju i hiperuricemiju • Variranje kod jednog bolesnika je veće nego za HbA1c • Slabije mogućnosti za identifikaciju slučajeva nedijagnostikovanog dijabetesa u poređenju sa drugim markerima glukoze • Zavisi od upotrebe tradicionalnih kineskih biljnih lekova • Ograničenost upotrebe kod bolesnika sa renalnom tubusnom acidozom ili uznapredovalom bolešću bubrega • Nije široko dostupan, nedovoljno podataka o njegovoj upotrebljivosti u kliničkoj praksi • Mnogo potrošnog materijala, nedovoljno podataka
Fruktozamin	<ul style="list-style-type: none"> • Odgovara prosečnoj vrednosti glukoze u prethodnih 10-14 dana • Prosta, automatska analiza 	<ul style="list-style-type: none"> • Ograničenost podataka, posebno o njegovoj upotrebi kao cilju • Nedovoljno podataka, posebno o njegovoj upotrebi kao cilju • Skup, zahteva mnogo vremena, nije široko dostupan • Kontradiktorni rezultati koji se odnose na povezanost između fruktozamina i prosečnih koncentracija glukoze kod bolesnika sa HBS stadijumom 3b ili višim • Na vrednosti može uticati nefrotski sindrom, disfunkcija štitne žlezde, terapija glukokortikoidima, ciroza jetre, žutica • Kod uremijskih bolesnika na koncentraciju mogu uticati druge promenljive osim glikemije, uključujući hipoaalbuminemiju i hiperuricemiju • Variranje kod jednog bolesnika je veće nego za HbA1c • Slabije mogućnosti za identifikaciju slučajeva nedijagnostikovanog dijabetesa u poređenju sa drugim markerima glukoze • Zavisi od upotrebe tradicionalnih kineskih biljnih lekova • Ograničenost upotrebe kod bolesnika sa renalnom tubusnom acidozom ili uznapredovalom bolešću bubrega • Nije široko dostupan, nedovoljno podataka o njegovoj upotrebljivosti u kliničkoj praksi • Mnogo potrošnog materijala, nedovoljno podataka
1,5-anhidroglicolol	<ul style="list-style-type: none"> • Odražava dnevne promene u nivou glukoze 	<ul style="list-style-type: none"> • Ograničenost podataka, posebno o njegovoj upotrebi kao cilju • Nedovoljno podataka, posebno o njegovoj upotrebi kao cilju • Skup, zahteva mnogo vremena, nije široko dostupan • Kontradiktorni rezultati koji se odnose na povezanost između 1,5-anhidroglicolola i prosečnih koncentracija glukoze kod bolesnika sa HBS stadijumom 3b ili višim • Na vrednosti može uticati nefrotski sindrom, disfunkcija štitne žlezde, terapija glukokortikoidima, ciroza jetre, žutica • Kod uremijskih bolesnika na koncentraciju mogu uticati druge promenljive osim glikemije, uključujući hipoaalbuminemiju i hiperuricemiju • Variranje kod jednog bolesnika je veće nego za HbA1c • Slabije mogućnosti za identifikaciju slučajeva nedijagnostikovanog dijabetesa u poređenju sa drugim markerima glukoze • Zavisi od upotrebe tradicionalnih kineskih biljnih lekova • Ograničenost upotrebe kod bolesnika sa renalnom tubusnom acidozom ili uznapredovalom bolešću bubrega • Nije široko dostupan, nedovoljno podataka o njegovoj upotrebljivosti u kliničkoj praksi • Mnogo potrošnog materijala, nedovoljno podataka
Kontinuirano merenje glukoze	<ul style="list-style-type: none"> • Teoretski gledano, najidealniji marker za kontrolu glikemije • Omogućava proveru kratkoročnih promena glukoze oko vremena dijalize 	<ul style="list-style-type: none"> • Ograničenost podataka, posebno o njegovoj upotrebi kao cilju • Nedovoljno podataka, posebno o njegovoj upotrebi kao cilju • Skup, zahteva mnogo vremena, nije široko dostupan • Kontradiktorni rezultati koji se odnose na povezanost između kontinuiranog merenja glukoze i prosečnih koncentracija glukoze kod bolesnika sa HBS stadijumom 3b ili višim • Na vrednosti može uticati nefrotski sindrom, disfunkcija štitne žlezde, terapija glukokortikoidima, ciroza jetre, žutica • Kod uremijskih bolesnika na koncentraciju mogu uticati druge promenljive osim glikemije, uključujući hipoaalbuminemiju i hiperuricemiju • Variranje kod jednog bolesnika je veće nego za HbA1c • Slabije mogućnosti za identifikaciju slučajeva nedijagnostikovanog dijabetesa u poređenju sa drugim markerima glukoze • Zavisi od upotrebe tradicionalnih kineskih biljnih lekova • Ograničenost upotrebe kod bolesnika sa renalnom tubusnom acidozom ili uznapredovalom bolešću bubrega • Nije široko dostupan, nedovoljno podataka o njegovoj upotrebljivosti u kliničkoj praksi • Mnogo potrošnog materijala, nedovoljno podataka

Tabela 7. Oralni antihiperглиkemiци: mehanizam dejstva

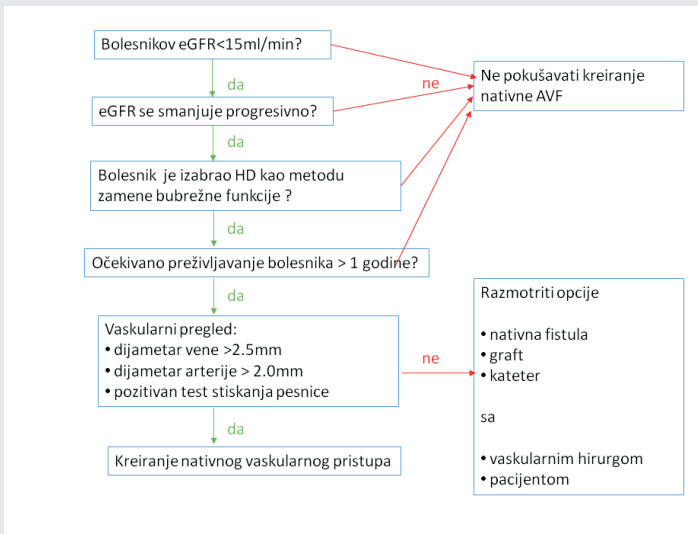
Grupa leka	Mehanizam dejstva	Primeri (po abecednom redu)
Bigvanidi	- Smanjuju proizvodnju glukoze u jetri - Povećavaju senzitivnost na insulin - Povećavaju insulinom posredovanu iskorišćenost glukoze u perifernim tkivima	Metformin
Preparati sulfonilureje	- Smanjuju intestinalnu apsorpciju glukoze - Stimulišu sekreciju insulina u pankreasu - Zatvaraju K-ATP kanale na membrani β -ćelija	Acetohexamide, chlorpropamide, glibenclamide, gliclazide, glibeperide, glipizide, gliquidone, glyburide, Nateglinide, repaglinide
Meglitinidi	- Stimulišu sekreciju insulina u pankreasu zatvaranjem K-ATP kanala na membrani β -ćelija	
Inhibitori alfa glukozidaze	- Blokiraju funkciju α -glukozidaze redukujući hidrolizu kompleksnih saharaida	Acarbose, miglitol
Glitazoni	- Reverzibilna inhibicija pankreasnog enzima α -amilaze - Smanjuju insulinску rezistenciju - Povećavaju preuzimanje glukoze u mišićima i masnom tkivu - Smanjuju proizvodnju glukoze u jetri	Pioglitazone
DPP-IV inhibitori	- Inhibiraju DPP-4, koji deaktivira endogene inkretine	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin,
Mimetiци inkretina	- Promovišu insulinску sekreciju u β -ćelijama pankreasa zavisnu od glukoze - Smanjuju sekreciju glukagona - Usporavaju pražnjenje želuca	Exenatide, liraglutide, lixisenatide
Analozi amilina	- Regulišu nivo glukoze u odnosu na unos hrane - Kontrolišu pražnjenje želuca i postprandijalnu sekreciju glukagona	Pramlintide
SGLT-2 inhibitori	- Redukuju unos hrane povećavajući sitost - Blokiraju natrijumglukozni transportni protein podtip 2 i dovode do povećanja gubitka glukoze u bubrezima	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin

Tabela 8. Preporuke za doziranje statina kod bolesnika sa HBS stadijumom 3B ili višim (eGFR<45ml/min). Preuzeto od Tonelli and Wanner Ann Intern Med 2014; 160:182

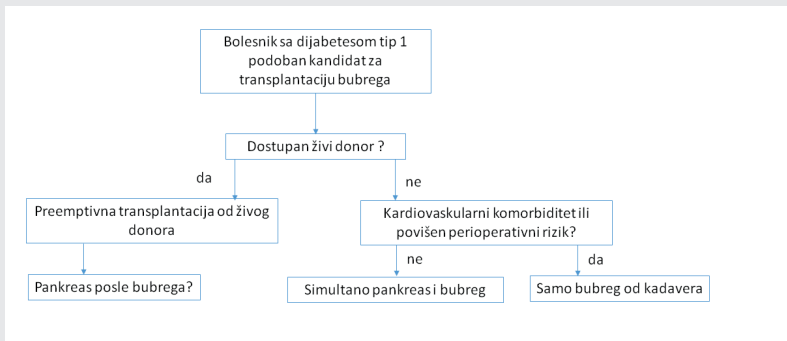
Statin	Maksimalna doza kada je GFR<45ml/min
Lovastatin	Nema podataka
Fluvostatin	80mg
Atorvastatin	20mg
Rosuvastatin	10mg
Simvastatin/ezetimibe	20/10mg
Pravastatin	40mg
Simvastatin	40mg
Pitavastatin	2mg

Slike

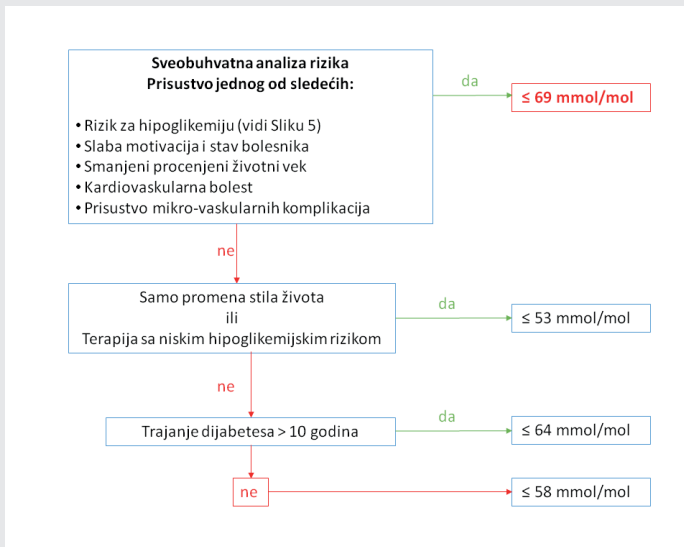
Slika 2: Algoritam za kreiranje vaskularnog pristupa kod bolesnika sa dijabetesom



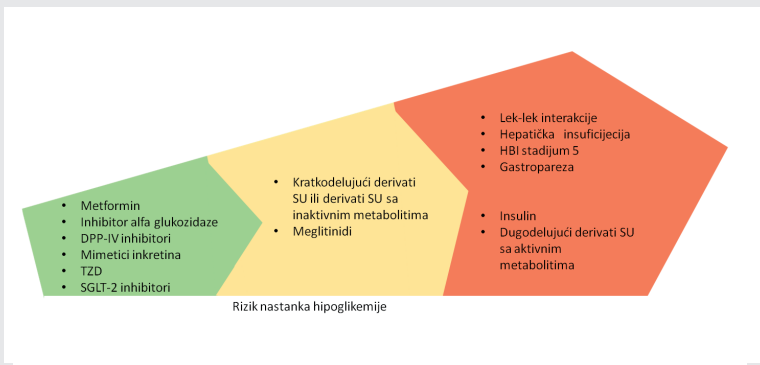
Slika 3. Algoritam za transplantaciju kod bolesnika sa dijabetesom tip 1



Slika 4. Algoritam terapijskih ciljeva za HbA1c kod bolesnika sa dijabetesom i HBS stadijumom 3b ili višim (eGFR<45ml/min)



Slika 5. Procena rizika za nastanak hipoglikemije



Slika 6. Preporuke za doziranje oralnih antihiperglikemika u HBI

	CKD-1	CKD-2	CKD-3	CKD-4	CKD-SND	CKD-5D	
Metformin	Chlorpropamide						
	Acetohexamide						
	Tolazamide						
	Tolbutamide						
	Glipazide						
	Glizazide						
	Glyburide						
	Glimnepiride						
	Gliquidone						
	Repaglinide						
Sulfonilureja	Nateglinide						
	Acarbose						
	Inhibitori α -glukozidaze						
	Miglitol						
	Ploglitazone	Bez korekcije					
		Stiglipin					
		Vildagliptin					
		Saxagliptin					
		Linagliptin					
	DPP-IV Inhibitori	Bez korekcije					
Albigipin							
Bez korekcije							
Eksenatide							
Bez korekcije							
Mimetiidi Inketina	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
SGLT-2 Inhibitori	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
Empagliflozin	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
Dapagliflozin	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
Canagliflozin	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
Empagliflozin	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						
	Bez korekcije						

Slika 7. Uticaj različitih klasa oralnih antihiperglukemikana na različite

ishode Tamno zelena označava prisustvo dokaza za pozitivne efekte; crvena ukazuje na dokaze za negativne efekte; žuta predstavlja izostanak istraživanja ili nedovoljno podataka; narandžasta označava dokaze za slab negativni efekat; svetlo plava predstavlja dokaze za neutralni ili slabo pozitivan efekat; tamno plava ukazuje na dokaze za nedostatak efekta/neutralnost.

	Ukupan mortalitet	Kardiovaskularni događaji	Rizik za hipoglikemiju	Dobijanje u težini	HbA1c promena	Korekcija doze u uznapredovaloj Hb1
Bigvanidi	Metformin					Da
	Glukopropamide					Izbegavati
	Acetohexamide					Izbegavati
	Tolazamide					Izbegavati
	Tolbutamide					Izbegavati
	Glipizide					Ne
Sulfonilureja	Glicazide					Da
	Glyburide					Da
	Glimepiride					Avoid
	Gliquidone					Avoid
	Repaglinide					Ne
	Nateglinide					Da
Meglitinidi	Acarbose					Ne
	Miglitol					Nema podataka
Inhibitori α -glukozidaze	Straglipin					Da
	Vildagliptin					Da
DPP-IV inhibitori	Saxagliptin					Da
	Linagliptin					Ne
	Alogliptin					Da
	Exenatide					Izbegavati
Mimetići inkretina	Liraglutide					Najčešće ne
	Lixisenatide					Da
	Pramlintide					Nema podataka
SGLT-2 inhibitori	Dapagliflozin					Izbegavati, neefektivan
	Canagliflozin					Izbegavati, neefektivan
	Empagliflozin					Izbegavati, neefektivan



Serbian 2016