

Klinički vodič za
liječenje pacijenata
sa dijabetesom i
hroničnom bubrežnom
insuficijencijom
stadijuma 3b ili više
(GFR<45 ml/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

Objašnjenje: Ovaj dokument je napisan od strane ERBP, koji predstavlja zvanično tijelo ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) i baziran je na zvaničnoj publikaciji u Nephrology, Dialysis and Transplantation. ERBP preuzima punu odgovornost za originalni tekst vodiča na engleskom jeziku objavljen u Nephrol. Dial. Transpl.

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

Translated by Marina Ratkovic, MD PhD, Danilo Radunovic, MD and Vladimir Prelevic, MD

Sadržaj

| | |
|--|-----------|
| Radna grupa za izradu smjernica | 4 |
| Uvod | 5 |
| POGLAVLJE 1: PITANJA VEZANA ZA IZBOR MODALITETA ZAMJENE BUBREŽNE FUNKCIJE KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM I ZAVRŠNIM STADIJUMOM HRONIČNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE | 6 |
| Poglavlje 1.1. Da li kod pacijenata sa dijabetesom i stadijumom 5 CKD početi sa peritoneumskom dijalizom ili hemodijalizom, kao prvim modalitetom liječenja? | 6 |
| Poglavlje 1.2. Treba li kod pacijenata sa dijabetesom i stadijumom 5 CKD početi dijalizu ranije, odnosno prije pojave simptoma, u odnosu na pacijente bez dijabetesa? | 6 |
| Poglavlje 1.3. Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijumom 5, treba koristiti nativnu AV fistulu, graft ili centralni venski dijalizni kateter ili permanentni kateter kao incijalni vaskularni pristup? | 7 |
| Poglavlje 1.4 Da li postoji korist od transplantacije bubrega kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 5? | 7 |
| POGLAVLJE 2: PITANJA VEZANA ZA KONTROLU GLIKEMIJE KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM I CKD STADIJUMA 3B ILI VIŠE (GFR<45ml/min) | 8 |
| Poglavlje2.1 | |
| A. Da li nam je cilj niži HbA1c kod strožije glikemijske kontrole kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 mL / min)? | 8 |
| B. Da li je agresivna strategija liječenja (u smislu broja injekcija, kontrola i praćenja) superiorna u odnosu na manje agresivnu strategiju liječenja kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili viši (GFR <45 mL / min) i korišćenje insulina? | 8 |
| Poglavlje 2.2. Da li postoje bolje alternative od HbA1c za kontrolu glikemije kod bolesnika sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml / min / 1.73 m ²)? | 8 |
| Poglavlje2.3 | |
| A. Da li je bilo koji lijek za oralnu upotrebu superioran u odnosu na druge u smislu smrtnosti / komplikacija / glikoregulacije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml /ml/1.73 m ²)? | 9 |
| B. Da li je kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i CKD stadijuma 3b ili više (GFR<45 mL/min/1,73m ²), maksimalna terapija za oralnu upotrebu bolja od započinjanja / dodavanja insulina u ranijoj fazi? | 9 |
| POGLAVLJE 3. PITANJA VEZANA ZA LIJEČENJE KARDIOVASKULARNOG RIZIKA KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM I CKD STADIJUMA 3B ILI VIŠE | 10 |
| Poglavlje 3.1 Kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml/min/1,73 m ²) ili kod pacijenta koji se liječe modalitetom dijalize i sa bolešću koronarnih krvnih sudova, da li treba dati prednost u liječenju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), aorto-koronarnom bajpasu (ACBG) ili konzervativnom liječenju? | 10 |
| Poglavlje 3.2 Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR<45 ml / min / 1.73m ²) ili koji se liječe modalitetom dijalize i sa kardijalnim komorbiditetima (srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, hipertenzija) treba primjenjivati inhibitore RAAS sistema u cilju kardiovaskularne prevencije? | 11 |
| Poglavlje 3.3. Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili viši (GFR<45ml/min/1,73m ²) ili koji se liječe metodama dijalize, treba primjenjivati beta blokatore kako bi se spriječila pojava iznenadne srčane smrti? | 11 |
| Poglavlje 3.4 Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili viši (GFR <45ml/min/ 1,73m ²), treba da težimo nižim vrijednostima krvnog pritiska nego u opštoj populaciji? | 12 |
| Poglavlje 3.5 Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili viši (GFR <45ml/in/1,73m ²) ili koji se liječe modalitetom dijalize, treba davati terapiju za snižavanje lipida u primarnoj prevenciji? | 12 |
| Poglavlje3.6 | |
| A. Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR<45ml/min/1.73m ²), treba preporučivati intervencije sa ciljem povećanja energetske potrošnje i fizičke aktivnosti? | 13 |
| B. Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45ml/min/1.73m ²), treba preporučivati intervencije sa ciljem smanjenja unosa energije? | 13 |
| Poglavlje 3.7 Da li se kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili viši (GFR <45 mL / min/1,73 m ²), može preporučiti antiagregaciona terapija, bez obzira na kardiovaskularni rizik? | 13 |
| Tabele | 14 |
| Slike | 16 |

Radna grupa za izradu smjernica

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 tim za podršku

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

Prevalenca dijabetes melitusa raste i predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Pored kardiovaskularnih komplikacija, dijabetes melitus je povezan sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (CKD). CKD kod pacijenata sa dijabetesom može biti uzrokovana pravom dijabetičnom nefropatijom, ali može biti uzrokovana posredno dijabetesom, npr. zbog polineuropatske disfunkcije mokraćne bežike, povećane incidence recidivnih infekcija urinarnog trakta ili makroangiopatije. Međutim, mnogi pacijenti koji imaju CKD u čijoj osnovi nije dijabetes mellitus, mogu razviti ili već imaju dijabetes. Na kraju, mnogi lijekovi koji se koriste za liječenje CKD, npr. kortikosteroidi ili inhibitori kalcineurina, mogu uzrokovati dijabetes melitus.

Uprkos jakoj vezi između dijabetesa i CKD, liječenje bolesnika sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml/min) ostaje problematično. Mnogi klinički vodiči za liječenje pacijenata sa dijabetesom, napravljeni sa ciljem da se spriječi ili odloži napredovanje bolesti u CKD, uglavnom definišu prisustvo mikro i makroalbuminurije. Međutim, nijedan od ovih kliničkih vodiča nije se posebno bavio zbrinjavanjem pacijenata sa CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml/min). Postoji mali broj dobro dizajniranih, prospektivnih studija u ovoj populaciji, kao i mnoge studije koje isključuju bilo pacijente sa dijabetesom, bilo sa CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml/min), ili oba. Ovo ograničava baze dokaza za ove pristupe.

Pored toga, zbog nekih novih istraživanja i otkrića u ovoj oblasti, Savjetodavni odbor ERBP odlučio je da su smjernice o liječenju pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml / min) potrebne zbog: 1. jasnog priznavanja važnosti pristupa zasnovanih na dokazima, u cilju poboljšanja kvaliteta života, unaprijeđenja bezbjednosti i uspostavljanja jasnog i transparentnog okvira za razvoj usluga i zdravstvenih odredbi. 2. pojave novih dijagnostičkih i terapijskih sredstava u ovoj oblasti, naglašavajući potrebe za valjanim, pouzdanim i transparentnim procesom evaluacije da bi se podržale ključne odluke. Pored strogog pristupa u metodologiji i evaluaciji, bilo nam je jako bitno da taj dokument bude baziran na pacijent-orijentisanom ishodu i da bude koristan za kliničare i njihov rad u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Nadamo se da ćete uživati čitajući ove smjernice i da će biti korisne u svakodnevnom liječenju bolesnika sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više.

Objašnjenje: ovaj vodič je preveden uz odobrenje ERBP, zvaničnog tijela za izradu vodiča od strane ERA-EDTA. Međutim, ERBP preuzima punu odgovornost za originalni tekst vodiča na engleskom jeziku objavljen u Nephrol. Dial. Transpl. http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full

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

POGLAVLJE 1: PITANJA VEZANA ZA IZBOR MODALITETA ZAMJENE BUBREŽNE FUNKCIJE KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM I ZAVRŠNIM STADIJUMOM HRONIČNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE

Poglavlje 1.1. Da li kod pacijenata sa dijabetesom i stadijumom 5 CKD početi sa peritoneumskom dijalizom ili hemodijalizom, kao prvim modalitetom liječenja?

1.1.1 Preporučujemo, dajući prioritet opštem stanju pacijenta i preferenciji u odabiru modaliteta zamjene bubrežne funkcije, ukoliko postoji jasan dokaz o odsustvu superiornosti jednog modaliteta liječenja nad drugim kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijum 5 (1C).

1.1.2 Preporučujemo da se pacijentima obezbijede nepristrasne informacije o različitim dostupnim modalitetima liječenja (1A).

1.1.3 Kod pacijenata koji su se oprijedijelili za liječenje metodom hemodijalize (HD), predlažemo izbor visokoprotčnih (high flux) u odnosu na niskoprotčne (low flux) modalitete, kada je to dostupno (2C).

1.1.4 Preporučujemo da dijabetes nema uticaja na izbor između hemodijalize (HD) ili hemodijafiltracije (HDF) (2B).

Savjeti za kliničku praksu

Treba biti siguran da svi različiti modaliteti zamjene bubrežne funkcije (peritoneumska dijaliza (PD), HD u centru za hemodijalizu, satelitska HD, kućna HD, noćna dijaliza, različiti modaliteti transplantacije) moraju biti podjednako dostupni svim pacijentima, te je neophodno da se omogući slobodan izbor modaliteta.

Poglavlje 1.2. Treba li kod pacijenata sa dijabetesom i stadijumom 5 CKD početi dijalizu ranije, odnosno prije pojave simptoma, u odnosu na pacijente bez dijabetesa?

1.2.1 Preporučujemo početak dijalize kod pacijenata sa dijabetesom prema istim kliničkim kriterijumima kao kod pacijenata bez dijabetesa (1A).

Savjeti za kliničku praksu

1. Izražene tegobe zbog dugogodišnjeg dijabetesa (polineuropatija, gastropareza ili mučnina u uremiji itd.) među tegobama u uremijskom sindromu mogu biti veoma zastupljene u kliničkoj praksi.

2. Kod pacijenata koji su se opredijelili za terapijski modalitet hemodijalize (HD), treba uzeti u obzir i razmotriti sa pacijentom sledeće faktore zbog donošenja odluke o optimalnom vremenu za kreiranje vaskularnog pristupa:

- (a) brzina gubitka bubrežne funkcije
- (b) očekivana vjerovatnoća da se funkcionisanje vaskularnog pristupa može ostvariti
- (c) očekivani životni vijek.

Poglavlje 1.3. Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 5, treba koristiti nativnu AV fistulu, graft ili centralni venski dijalizni kateter ili permanentni kateter kao incijalni vaskularni pristup?

1.3.1 Preporučujemo da se učini napor da se izbjegnu centralni venski dijalizni kateteri ili permanentni kateteri kao primarni krvni pristupi kod pacijenata sa dijabetesom kod kojih se započinje hemodijaliza kao modalitet zamjene bubrežne funkcije (1C).

1.3.2 Preporučujemo da se prednosti, nedostaci i rizici svake vrste pristupa razmotre sa pacijentom.

Savjeti za kliničku praksu

Kada se odlučuje da li je potrebno kreirati vaskularni pristup, sledeće tačke treba uzeti u obzir:

- očekivani životni vijek pacijenta
- očekivani kvalitet života pacijenta
- vjerovatnoća uspjeha stvaranja nativnog krvnog pristupa, što se predviđa na osnovu rezultata ultrazvučne dijagnostike i dopler sonografije (Slika 2).

Poglavlje 1.4 Da li postoji korist od transplantacije bubrega kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 5?

1.4.1 Preporučujemo edukaciju pacijenata o različitim tipovima transplantacija i njihovim očekivanim ishodima kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 4 ili 5 koji se smatraju pogodnim za liječenje metodom transplantacije (Tabela 5) (1D).

Preporuke samo za pacijente sa dijabetesom tipa 1 i CKD stadijuma 5

1.4.2 Preporučujemo transplantaciju bubrega od živog donora ili simultanu (istovremenu) pankreas-bubreg transplantaciju u cilju poboljšanja preživljavanja pacijenata (2C).

1.4.3 Ne preporučujemo transplantaciju Langerhansovih ostrvaca nakon transplantacije bubrega sa ciljem da se poboljša preživljavanje (2C).

1.4.4 Preporučujemo pankreas graft sa ciljem poboljšanja preživljavanja nakon transplantacije bubrega (2C).

Preporuke samo za pacijente sa dijabetesom tip 2 i CKD stadijuma 5

1.4.5 Ne preporučujemo transplantaciju pankreasa ili simultanu (istovremenu) transplantaciju pankreas-bubreg (1D).

1.4.6 Preporučujemo da dijabetes sam po sebi ne treba smatrati kontraindikacijom za transplantaciju bubrega kod pacijenata koji su inače podobni u skladu sa kriterijumima uključivanja i isključivanja podobnosti za transplantaciju (1C).

Savjeti za kliničku praksu

- Uspješna simultana (istovremena) transplantacija pankreas-bubreg poboljšava kvalitet života, neuropatiju, glikemijsku kontrolu i dijabetičku retinopatiju kod dijabetesa tipa 1.

- Perioperativni komorbiditeti kod simultane (istovremene) transplantacije bubrega i pankreasa mogu biti značajni.
- Govorimo o ERBP smjernicama [60] za transplantaciju bubrega u smislu evaluacije donora i recipijenta i peri-operativnog ispitivanja da li je pacijent pogodan za transplantaciju ili ne.

POGLAVLJE 2: PITANJA VEZANA ZA KONTROLU GLIKEMIJE KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM I CKD STADIJUMA 3B ILI VIŠE (GFR<45ml/min)

Poglavlje 2.1

A. Da li nam je cilj niži HbA1c kod strožije glikemijske kontrole kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 mL / min)?

B. Da li je agresivna strategija liječenja (u smislu broja injekcija, kontrola i praćenja) superiorna u odnosu na manje agresivnu strategiju liječenja kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili viši (GFR <45 mL / min) i korišćenje insulina?

2.1.1 Ne preporučujemo strožiju glikoregulaciju ukoliko se time postižu teške epizode hipoglikemije (1B).

2.1.2 Preporučujemo da se oprezno postupa u cilju pooštavanja glikoregulacije u namjeri da se smanji HbA1c kada su vrjednosti > 8,5% (69 mmol / mol) (1C).

2.1.3 Preporučujemo oprez pri pokušajima da se pooštiti kontrola glikemije sa namjerom da se smanji HbA1c prema dijagramu na slici 4. u svim drugim stanjima (2D).

2.1.4 Preporučujemo intenzivnu samokontrolu u cilju da bi se izbjegla hipoglikemija kod pacijenata sa visokim rizikom za hipoglikemiju (2D).

Savjeti za kliničku praksu

- Ozbiljnost epizoda hipoglikemije se može definisati kao "lakša" kada se može tretirati od strane samog pacijenta i kao "teška" kada je neophodna stručna medicinska pomoć.
- Najbitnije je da se izbjegnu epizode hipoglikemije.
- Savjetovati pacijente sa umjerenim i visokim rizikom za hipoglikemiju da obavlja redovno praćenje nivoa glukoze u krvi koristeći odgovarajući uređaj za praćenje glikemije.
- Pacijenti sa malim, umjerenim i visokim rizikom za epizode hipoglikemije su prikazani na slici 5.

Poglavlje 2.2. Da li postoje bolje alternative od HbA1c za kontrolu glikemije kod bolesnika sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml / min / 1.73 m²)?

2.2.1 Preporučujemo korišćenje HbA1c kao rutinsku analizu za procjenu dugoročne glikoregulacije kod bolesnika sa CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml / min / 1,73 m²) (1C).

Savjeti za kliničku praksu

- Aparati za kontinuirano mjerenje glikemije mogu biti uzeti u obzir kod bolesnika sa visokim rizikom za epizode hipoglikemije kod kojih se smatra da je veoma stroga kontrola glikemije značajna.
- Veza između HbA1c i dugoročne glikoregulacije može se razlikovati kod pacijenata sa CKD stadijuma 3b u odnosu na pacijente koji nisu u CKD stadijumu 3b ili više ($GFR < 45 \text{ ml/min}$), kako i za apsolutne vrijednosti tako i što se tiče nagiba krive asocijacije.
- Sledeći faktori potencijalno mogu uticati na dobijanje nižih vrijednosti HbA1c od očekivanih:
 - smanjeno preživljavanje eritrocita
 - povećano formiranje eritrocita (upotreba gvožđa, RhuEpo-rekombinantni humani eritropoetin).
- Sledeći faktori potencijalno mogu uticati na dobijanje viših vrijednosti HbA1c od očekivanih:
 - akumulacija uremijskih toksina.

Poglavlje 2.3

A. A. Da li je bilo koji lijek za oralnu upotrebu superioran u odnosu na druge u smislu smrtnosti /komplikacija / glikoregulacije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i CKD stadijuma 3b ili više ($GFR < 45 \text{ ml /ml/1.73 m}^2$)?

B. Da li je kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i CKD stadijuma 3b ili više ($GFR < 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$), maksimalna terapija za oralnu upotrebu bolja od započinjanja / dodavanja insulina u ranijoj fazi?

2.3.1 Preporučujemo metformin u dozi prilagođenoj bubrežnoj funkciji kao prvu liniju u liječenju, kada mjere vezane za način života same po sebi nisu dovoljne da se HbA1c u održi u željenom opsegu prema slici 4 (1B).

2.3.2 Preporučujemo dodavanje lijeka sa malim rizikom za hipoglikemiju (slika 5, 6 i 7), kao dodatni lijek kada se unapređenje glikoregulacije smatra odgovarajućim prema slici 4 (1B).

2.3.3 Preporučujemo pacijentima da izbjegavaju metformin u slučajevima kada se očekuje dehidracija, kada se sprovode dijagnostičke procedure sa upotrebom kontrasta, ili u situacijama kada postoji povećani rizik od AKI (1C).

Savjeti za kliničku praksu

- Razmotrite davanje instrukcija pacijentima da trebaju da koriste informativne letke o tome kada treba da privremeno isključe metformin iz terapije.
- Stanja koja se smatraju malim, umjerenim ili visokim rizikom za epizode hipoglikemije su prikazana na slici 5.
- Hipoglikemijski rizik različitih lijekova je predstavljen na slikama 5 i 7.
- Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i CKD stadijuma 3b ili više ($GFR < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$) koji su na metforminu, odluka da se dobije lijek 48 h prije i posle davanja kontrastnog sredstva treba da bude donijeta

od strane ljekara, i podrazumijeva balansiranje vjerovatnoće pojave kontrastom indukovane nefropatije (koja zavisi od vrste i količine kontrasta, načina aplikacije: intravenske u odnosu na intraarterijsku) i prisustva ostalih koegzistirajućih faktora koji mogu izazvati naglo propadanje bubrežne funkcije (dehidracija, korišćenje NSAID, primjena inhibitora RAAS sistema) u odnosu na potencijalnu štetu od prekidanja lijeka (koja bi trebalo da bude niska obzirom na kratak period ukidanja lijeka).

- Renalni klirensi pojedinih oralnih hipoglikemika se razlikuju, te kombinovanje različitih hipoglikemika u formulaciji jedne pilule može dovesti do predoziranja jednim od sastojaka kod pacijenata sa CKD stadijuma 3B ili više.

POGLAVLJE 3. PITANJA VEZANA ZA LIJEČENJE KARDIOVASKULARNOG RIZIKA KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM I CKD STADIJUMA 3B ILI VIŠE

Poglavlje 3.1 Kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml / min / 1,73 m²) ili kod pacijenta koji se liječe modalitetom dijalize i sa bolešću koronarnih krvnih sudova, da li treba dati prednost u liječenju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), aorto-koronarnom bajpasu (ACBG) ili konzervativnom liječenju?

3.1.1 Preporučujemo da se koronarna angiografija ne izbjegava sa namjerom izbjegavanja potencijalnog kontrastom izazvanog pogoršanja bubrežne funkcije kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (EGFR <45ml/min) u slučajevima kada je koronarna angiografija indicovana (1D).

3.1.2 Preporučujemo da optimalni medicinski tretman treba uzeti u obzir kao poželjni tretman kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijumom 3b-5 koji imaju stabilnu bolest koronarnih krvnih sudova, osim ako ne postoje velike površine ishemijskih lezija ili značajne lezije lijeve glavne koronarne arterije (left main) ili proksimalnog dijela LAD-a (1C).

3.1.3 Preporučujemo da kada se donese odluka o tome da je neophodna revaskularizacija, ACBG je bolji od PCI kod pacijenata sa višesudovnom koronarnom bolešću ili kompleksnom koronarnom bolešću (SINTAKSA skor > 22) (1C).

3.1.4 Preporučujemo da pacijenti sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 mL/min) koji se prezentuju sa akutnim koronarnim događajem treba da budu liječeni na isti način, bez razlike, kao i pacijenti sa CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml / min) bez dijabetesa ili pacijenti sa dijabetesom bez CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 mL / min) (1D).

Savjeti za kliničku praksu

Za pacijente sa stabilnom bolešću koronarnih krvnih sudova,

- Optimalno medikamentozno liječenje je prihvatljivo.
- Kada postoje velike površine ishemije, ili indikacije kao što su značajne stenozе glavne lijeve koronarne arterije (left main) ili proksimalnog dijela LAD-a, elektivni ACBG je poželjni vid liječenja

Kod pacijenata sa infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI), primarne PCI preporučuju se umjesto fibrinolitičke terapije ako se mogu izvesti u preporučenom vremenskom roku.

Za pacijente sa non-STEMI (NSTEMI)

- ACBG rezultira u poboljšanju rezultata (mortaliteta, MACE) u poređenju sa PCI kada postoje stenozе glavnih krvnih sudova i/ili uznapredovala višesudovna bolest.
- farmakološki tretman, uključujući antiagregacionu terapiju, treba prilagoditi prema stepenu bubrežne funkcije.

Poglavlje 3.2 Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml / min / 1.73m²) ili koji se liječe modalitetom dijalize i sa kardijalnim komorbiditetima (srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, hipertenzija) treba primjenjivati inhibitore RAAS sistema u cilju kardiovaskularne prevencije?

3.2.1 Preporučujemo da se odrasli pacijenti sa CKD stadijuma 3b ili više (GFR<45 ml/min/1.73m² ili koji se liječe modalitetima dijalize) i dijabetesom koji imaju kardijalne komorbiditete (srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca) tretiraju sa ACE inhibitorima u maksimalno prihvatljivim dozama (1B).

3.2.2 Ne postoji dovoljno dokaza koji bi opravdali započinjanje terapije blokatorima angiotenzin-receptora (ARB) kod odraslih pacijenata sa CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 mL/ min/ 1,73 m² ili koji se liječe modalitetima dijalize) i dijabetesom koji imaju neki kardiovaskularni komorbiditet (srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca) sa lošim tolerisanjem ACE inhibitora (2B).

3.2.3 Ne preporučujemo kombinovanje različitih klasa blokatora RAAS sistema (ACE inhibitori, ARB niti direktni inhibitori renina) (1A).

Savjeti za kliničku praksu

Ne postoji dovoljno dokaza da li bi inhibitore RAAS-a trebalo prekinuti kod pacijenata kod kojih CKD napreduje ka stadijumu 5. Pokušaje prestanka primjene RAAS inhibitora sa ciljem da se odloži potreba za započinjanjem liječenja metodama zamjene bubrežne funkcije treba razmotriti sa pacijentom.

Poglavlje 3.3. Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili viši (GFR<45mL/min/1,73m²) ili koji se liječe metodama dijalize, treba primjenjivati beta blokatore kako bi se spriječila pojava iznenadne srčane smrti?

3.3.1 Preporučujemo upotrebu selektivih beta-blokira kao primarne prevencije kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više, a zatim nastaviti sa terapijom ukoliko se dobro toleriše (2C).

3.3.2 Preporučujemo propisivanje lipofilnih u odnosu na hidrofilne beta blokatore kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml /min) (2C).

Poglavlje 3.4 Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili viši (GFR <45ml/min/1,73m²), treba da težimo nižim vrijednostima krvnog pritiska nego u opštoj populaciji ?

3.4.1 Ne preporučujemo niže ciljne vrijednosti krvnog pritiska kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml / min / 1,73 m²) u odnosu na opštu populaciju (2c).

3.4.2 Preporučujemo da se kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR<45 ml/min/1,73 m²), ali bez proteinurije, svi lijekovi za snižavanje krvnog pritiska mogu se koristiti podjednako (2C).

Savjeti za kliničku praksu

- Krvni pritisak treba pažljivo tretirati do postizanja ciljnih vrijednosti sistolnog krvnog pritiska<140mmHg, uz praćenje tolerancije i izbjegavanje sporednih efekata.
- Pacijenti sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više mogu takođe patiti od autonomne disfunkcije i stoga su skloniji komplikacijama koje su povezane sa naglom hipotenzijom.
- Dijastolni krvni pritisak koji je suviše nizak može da kompromituje koronarnu perfuziju.

Poglavlje 3.5 Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili viši (GFR<45mL/min/1,73m²) ili se liječe modalitetom dijalize, treba davati terapiju za snižavanje lipida u primarnoj prevenciji?

3.5.1 Preporučujemo započinjanje terapije statinima kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b i 4 (1B).

3.5.2 Preporučujemo upotrebu statina i kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 5 (2C).

3.5.3 Ne preporučujemo započinjanje terapije statinima kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 5D (1A).

3.5.4. Ne postoji zajednički stav u okviru Radne grupe za izradu smjernica da li bi terapija statinima kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 5D trebala biti prekinuta.

3.5.5 Preporučujemo zamjenu statina fibratima kod pacijenata sa CKD stadijuma 3b koji ne tolerišu statine (2B).

Savjeti za kliničku praksu

- Doze lijekova za snižavanje serumske koncentracije lipida treba prilagoditi prema bubrežnoj funkciji (Tabela 8).
- Kao doze u Tabeli 8 treba razmotriti maksimalne doze kod bolesnika sa CKD, ponavljana mjerenja serumskog nivoa lipida nemaju terapijski i dijagnostički značaj.
- Za pacijente sa CKD stadijuma 5 ili CKD stadijuma 5D, izbor i motivacija pacijenta za upotrebu još jednog lijeka sa rizikom od neželjenih efekata i ograničenim očekivanim benefitom, treba da budu vodič liječenja.

Poglavlje 3.6

A. Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45ml/min/1.73m²), treba preporučivati intervencije sa ciljem povećanja energetske potrošnje i fizičke aktivnosti?

B. Da li kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45ml/min/1.73m²), treba preporučivati intervencije sa ciljem smanjenja unosa energije?

3.6.1 Preporučujemo da pacijenti sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml/min) obavljaju dodatnu fizičku aktivnost bar tri puta sedmično u trajanju 1/2h do 1 h sa ciljem smanjenja masnog tkiva i poboljšanja kvaliteta života (2D).

3.6.2 Ne postoje dokazi o štetnosti promocije individualizovanog režima povećane fizičke aktivnosti (2C).

3.6.3 Kod preporuke redukcije tjelesne težine kod pacijenata sa dijabetesom i prekomjernom tjelesnom težinom, preporučujemo nadzor ovog procesa od strane nutricioniste, jer se tako omogućuje gubitak samo masnog tkiva i izbjegavanje pothranjenosti (1C).

Poglavlje 3.7 Da li se kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili viši (GFR <45 mL /min/1,73 m²), može preporučiti antiagregaciona terapija, bez obzira na kardiovaskularni rizik?

3.7.1 Ne preporučujemo dodavanje inhibitora glikoproteina IIb/IIIa u standardnu terapiju u cilju redukcije mortaliteta, infarkta miokarda, ili potrebe za koronarnom revaskularizacijom kod pacijenata sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 mL / min) i akutnim koronarnim sindromom (ACSS) ili povišenim rizikom za intervencijama na koronarnim krvnim sudovima (1B).

3.7.2 Ne preporučujemo dodavanje tienopiridina ili tikagrelora u standardnu terapiju za smanjenje rizika od mortaliteta, infarkta miokarda ili koronarne revaskularizacije kod bolesnika sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (eGFR <45 ml / min) i akutnog koronarnog sindroma ili visokog rizika za intervenciju na koronarnim krvnim sudovima, ukoliko nema dodatnih faktora rizika za krvarenje (2b).

3.7.3 Preporučujemo aspirin kao početnu terapiju u okviru sekundarne prevencije, ukoliko ne postoje kontraindikacije, neželjeni efekati ili intolerancija (1C).

3.7.4 Preporučujemo započinjenje terapije aspirinom, kao primarnu prevenciju, samo kod pacijenata bez dodatnih faktora rizika za masivno krvarenje (2C).

Savjeti za kliničku praksu

Razmisлите o klopidogrelu kao alternativni za aspirin kod bolesnika sa jasnom intolerancijom ili kontraindikacijom za aspirin.

Tabela

Tabela 6. Komparacija različitih markera glikoregulacije kod pacijenta sa dijabetesom i CKD stadijuma 3b i više

| Marker | Prednosti | Nedostaci |
|--|--|---|
| HbA1c | <ul style="list-style-type: none"> • Marker dugoročne glikoregulacije • Odlučni standardizacija HbA1c testova • Univerzalno dostupan osnovni referentni sistem za mjerenje • Naučni dokazi o povezanosti rezultata iz nekoliko istraživanja • U poređenju sa nivoom glikemije, manja osjetljivost preanalitičkih varijabli, niža biološka varijabilnost među subjektima, mala/dodusstvo dinamične varijacije, malo / bez uticaja akutnog stresa i malo / bez uticaja lijekova za koje je poznato da imaju uticaj na metabolizam glukoze. • Odlučno razdvajanje HbA1c frakcije od ostalih frakcija hemoglobina i bez interferencije karbohidratnog hemoglobina zbog tehnoloških dostignuća u mjerenju HbA1c | <ul style="list-style-type: none"> • Lako povećane vrijednosti kod deficiencije vitamina B12, smanjena eritropoeza, alkoholizam, hronična bubrezna insuficijencija, smanjeni pH eritrocita, povećani životni vijek eritrocita, splenektomija, hiperbilirubinemija, karbohidratni hemoglobin, alkoholizam, unos velikih doza aspirina, hronična upotreba opijata. • Lako smanjene vrijednosti se javljaju nakon primarne eritropoetina, goveda ili vitamina B12; kod relikulocitoze, hronične bolesti jetre, uzimanja aspirina, vitamina C, vitamina E, pojedinih hemoglobiнопатija, povećanog PH eritrocita, smanjenog životnog vijeka eritrocita, hemoglobiнопатija, splenomegalije, reumatoidnog artritisa, upotrebe lijekova kao što su: antiretrovirni lijekovi, ribavirin i dapson, hipertiglicidemijske. • Različite promjene se mogu vidjeti kod pacijenata sa HbF, haemoglobiнопатijom, methemoglobinemijom, genetskim poremećajima. |
| Glikozirani albumin | <ul style="list-style-type: none"> • Mjera kratkorojne glikoregulacije (2-3 mjeseci) • Bez uticaja varijabli kao što su pol, životni vijek eritrocita, eritropoetska terapija ili serumska koncentracija albumina • Značajna povezanost sa markerima vaskularne povrede | <ul style="list-style-type: none"> • Na vrijednosti mogu uticati dislipidemija, hiperbilirubinemija, hemoliza, povećane serumske koncentracije mokraćne kiseline, uremija, unos visokih doza aspirina, niske koncentracije proteina u serumu / nutritivni status, starost, albuminurija, ciroza, poremećaj funkcije štitaste žlijezde i pušenje • Koncentracija je obrnuto srazmjerna indeksu tjelesne mase i visceralnom masnom tkivu. • Različiti referentni opsezi u zavisnosti od primijenjene metode • Ograničeni podaci, posebno o upotrebi markera kao cilja • Skup, potrebno vrijeme za testiranje, nije široko primjenljiv • Kontradiktorni rezultati koji se tiču povezanosti fructozamina i serumske koncentracije glukoze kod pacijenata sa CKD stadijuma 3b ili više • Na vrijednosti mogu uticati nefrotski sindrom, disfunkcija štitaste žlijezde, upotreba kortikosteroida, ciroza jetre, ikterus. • Koncentracije kod pacijenata u uremiji mogu biti pod utjecajem većeg broja varijabli kao što su glikemija, uključujući i hipalbuminemiju, hiperurikemiju • Varijacija među subjektima je veća nego kod HbA1c • Stabliji udatak u identifikovanju slučajeva sa nepostavljenom dijagnozom dijabetesa (latentni dijabetes) u poređenju sa drugim markerima glikemije • Uticaj upotrebe tradicionalnih kineskih biljnih lijekova • Ograničenja za upotrebu kod pacijenata sa renalnom tubularnom acidozom, ili kod uznapredovale bolesti bubrega • Nije široko dostupan, ograničeni podaci o značaju za primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi • Iscrpljenost senzora, ograničeni podaci . |
| Fructozamin | <ul style="list-style-type: none"> • Korelacija sa prosječnim nivoom glukoze u prethodnih 10-14 dana • Jednostavna, automatska analiza | <ul style="list-style-type: none"> • Na vrijednosti mogu uticati nefrotski sindrom, disfunkcija štitaste žlijezde, upotreba kortikosteroida, ciroza jetre, ikterus. • Koncentracije kod pacijenata u uremiji mogu biti pod utjecajem većeg broja varijabli kao što su glikemija, uključujući i hipalbuminemiju, hiperurikemiju • Varijacija među subjektima je veća nego kod HbA1c • Stabliji udatak u identifikovanju slučajeva sa nepostavljenom dijagnozom dijabetesa (latentni dijabetes) u poređenju sa drugim markerima glikemije • Uticaj upotrebe tradicionalnih kineskih biljnih lijekova • Ograničenja za upotrebu kod pacijenata sa renalnom tubularnom acidozom, ili kod uznapredovale bolesti bubrega • Nije široko dostupan, ograničeni podaci o značaju za primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi • Iscrpljenost senzora, ograničeni podaci . |
| 1,5- anhidroglicolol | <ul style="list-style-type: none"> • Oslabava dnevne promjene u nivou glukoze • Održavanje metaboličke inertnosti, stabilno stanje u svim tkivima i zanemariv uticaj uslova uzorkovanja kao što je vrijeme uzorkovanja, tjelesna težina, starost, pol i unos hrane ispitanka | <ul style="list-style-type: none"> • Oslabava dnevne promjene u nivou glukoze • Održavanje metaboličke inertnosti, stabilno stanje u svim tkivima i zanemariv uticaj uslova uzorkovanja kao što je vrijeme uzorkovanja, tjelesna težina, starost, pol i unos hrane ispitanka |
| Kontinuirano mjerenje i praćenje glukoze | <ul style="list-style-type: none"> • Teorijski idealan marker glikoregulacije • Omogućava ispitivanje kratkoročnih promjena glikemije u toku trajanja dijalize | <ul style="list-style-type: none"> • Teorijski idealan marker glikoregulacije • Omogućava ispitivanje kratkoročnih promjena glikemije u toku trajanja dijalize |

Tabela 7. Oralni hipoglikemici: mehanizam dejstva

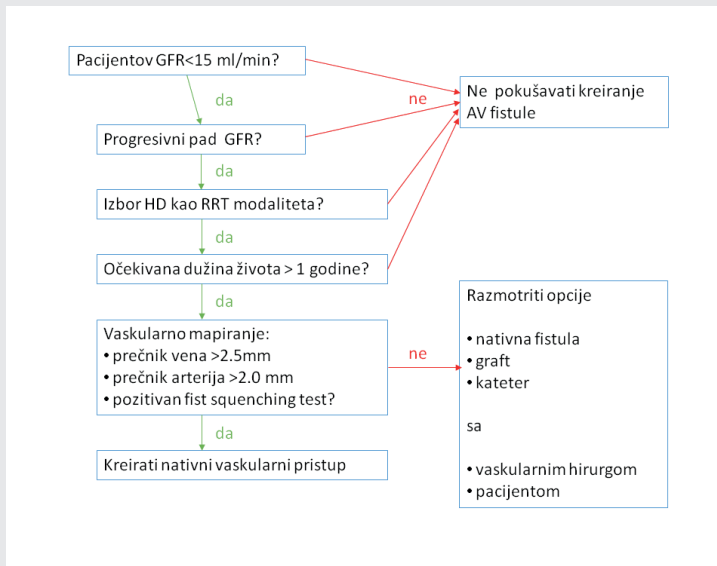
| Klase ljekova | Mehanizam dejstva | Primjeri |
|-----------------------------|--|---|
| Bigvanidi | <p> smanjenje produkcije glukoze u jetri</p> <p> povećana osetljivost na insulin</p> <p> povećano insulinom posredovano iskorišćavanje glukoze u perifernim tkivima</p> | metformin |
| Derivati sulfonilureje | <p> smanjenja enteralna apsorpcija glukoze</p> <p> stimulišu izlučivanje insulina iz pankreasa</p> <p> zatvaranje K-ATP kanala na plazma membranama β-ćelija</p> | Acetoheksamid, hlorpropamid, glibenklamid, gliklazid, gliburid, glimeperid, glipizid, glikvidon |
| Meglitinidi | <p> stimulišu lučenje insulina iz pankreasa</p> <p> zatvaranjem K-ATP kanala na plazma membranama β ćelija</p> | Nateglinid, repaglinid |
| Inhibitori alfa glukozidaze | <p> blokiraju dejstvo α-glukozidaze sa smanjenjem hidrolize kompleksa saharida</p> <p> reverzibilna inhibicija enzima pankreasa α-amilaze</p> | Akarboza, miglitol |
| Glitazoni | <p> smanjuju insulinsku rezistenciju</p> <p> povećano preuzimanje glukoze u mišićima i masnom tkivu</p> <p> redukcija sinteze glukoze u jetri</p> | pioglitazon |
| DPP-IV inhibitori | <p> Inhibicija DDP-4, koja inaktivira endogene inkretine</p> | alogliptin, linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin |
| Inkretin mimetici | <p> promocija glukoza zavisne sekrecije insulina iz beta ćelija pankreasa</p> <p> supresija sekrecije glukakona</p> <p> usporavanje pražnjenja želuca</p> | ekenatid, liraglutid, liksisenatid |
| Analozi amilina | <p> regulacija nivoa glukoze kao odgovor na unos hrane</p> <p> kontrola pražnjenja želuca i postprandijalno lučenje glukagona</p> <p> redukcija unos hrane povećanjem osjećaja sitosti</p> | Pramlinitid |

Tabela 8 : Preporučene doze statina kod pacijenata sa CKD stadijuma 3b ili više (GFR < 45 mL/min). Adaptirano iz Tonelli and Wanner Ann deterioration in kidney function, orthostatic hypotension Intern Med 2014; 160: 182

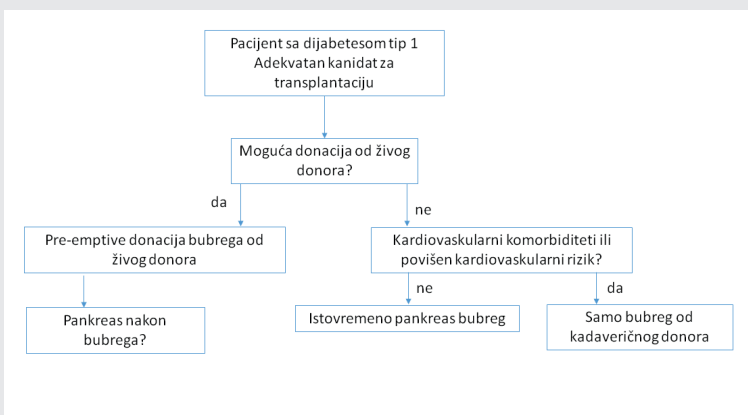
| Statin | Maksimalna doza kada je GFR < 45 mL/min |
|----------------------|---|
| Lovostatin | nema podataka |
| Fluvostatin | 80mg |
| Atrovastatin | 20mg |
| Rosuvastatin | 10mg |
| Simvastatin/ezetimib | 20/10mg |
| Pravastatin | 40mg |
| Simvastatin | 40mg |
| Pitavastatin | 2mg |

Slika

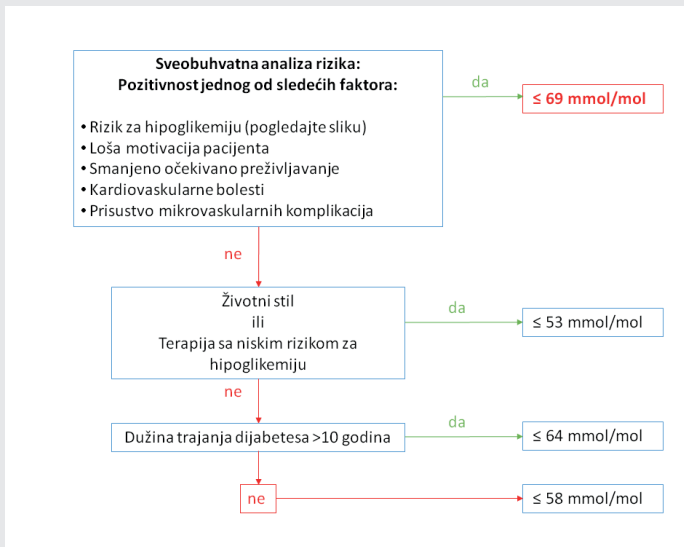
Slika 2. Dijagram kreacije vaskularnog pristupa kod pacijenata s dijabetesom



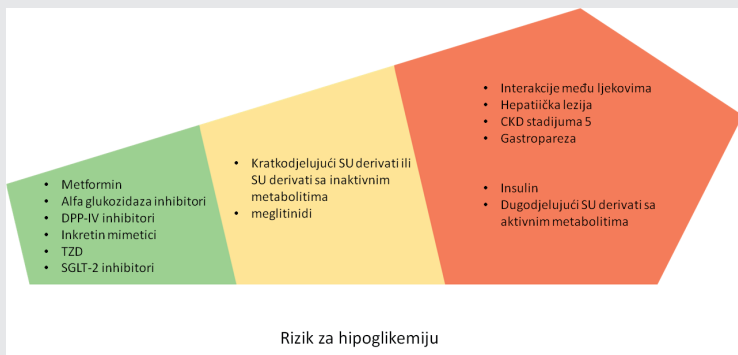
Slika 3. Dijagram za liječenje za bolesnika s dijabetesom tip 1 metodom transplantacije bubrega



Slika 4. Dijagram menadžmenta ciljnih vrijednosti HbA1c kod pacijenata s dijabetesom i CKD stadijuma 3b ili više (GFR <45 ml/min)



Slika 5. Procjena rizika za hipoglikemiju



Slika 6. Preporučene doze kod pacijenata sa CKD

| | CKD-1 | CKD-2 | CKD-3 | CKD-4 | CKD-5ND | CKD-5D |
|--------------------------|----------------|---|--|---------------------------|--|-------------------------|
| Metformin | Chlorpropamide | No adjustments | 1,5g-850 mg/day* | 500 mg/day** | Consider carefully/awaiting further data | |
| | Acetohexamide | No adjustments | 100-125 mg/day | To be avoided | | |
| | Tolazamide | To be avoided | | | | |
| | Tolbutamide | 250mg, 1-3 times/day | | | To be avoided | |
| | Glipizide | No adjustments | | | | |
| | Glicazide | Start at low doses and dose titration every 1-4 weeks | | | | |
| | Glyburide | To be avoided | | | | |
| | Glimepiride | Reduce dosage to 1 mg/day | | | To be avoided | |
| | Gliquidone | No adjustments | | | | |
| | Repaglinide | No adjustments | | | Limited experience available | |
| α-gluc inhibitors | Nateglinide | No adjustments | | Start at 60 mg/day | | To be avoided |
| | Acarbose | No adjustments | | use lowest dose and <50mg | | |
| | Miglitol | Limited experience available | | | | |
| | Proglitazone | No adjustments | | | | |
| | Sitagliptin | No adjustments | Reduce to 50 mg/day | Reduce to 25 mg/day | | |
| | Vildagliptin | No adjustments | Reduce to 50 mg/once daily | | | |
| | Saxagliptin | No adjustments | Reduce to 2,5 mg/once daily | | | |
| | Linaagliptin | No adjustments | | | | |
| | Alogliptin | No adjustments | Reduce to 12,5 mg/daily | | | |
| | Elexanotide | No adjustments | Reduce dose to 5 mcg/once to twice daily | To be avoided | | |
| Incretin Mimetics | Uraglutide | Limited experience available | | | | |
| | Lixisenatide | No adjustments | Careful use if GFR 80-50 ml/min | | | No experience available |
| | Pramlintide | Limited experience available | | | | |
| | Desagliptozin | Limited experience available | | | | |
| SGLT-2 inhibitors | Canagliflozin | Reduced efficacy | Careful monitoring | | To be avoided | |
| | Empagliflozin | Limited experience available | | | | |

Slika 7 : Uticaj različitih klasa hipoglikemika na ishode Tamno zelena boja označava pozitivno dejstvo; crvena boja označava dokaz o negativnim efektima ; žuta boja predstavlja neistražene uticaje ili nedovoljno podataka ; roza boja označava negativan uticaj; svijetloplava boja predstavlja neutralan ili slabo pozitivan efekat ; tamno plava ukazuje nedostatak uticaja ili neutralan uticaj.

| | All-cause mortality | Cardiovascular events | Risk of hypoglycaemia | Weight gain | HbA1C change | dose adaptation in advanced CKD |
|--------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|--------------|---------------------------------|
| Biguanides | Metformin | | | | | Yes |
| | Chlorpropamide | | | | | Avoid |
| Sulfonylureas | Acetohexamide | | | | | Avoid |
| | Tolazamide | | | | | Avoid |
| | Tolbutamide | | | | | Avoid |
| | Glipizide | | | | | no |
| | Glicazide | | | | | Yes |
| | Glyburide | | | | | Avoid |
| | Glimepiride | | | | | Avoid |
| | Gliquidone | | | | | no |
| | Repaglinide | | | | | Yes |
| | Nateglinide | | | | | Yes |
| Meglitinides | Acarbose | | | | | No |
| | Miglitol | | | | | no data |
| α-glucosidase inhibitors | Sitagliptin | | | | | Yes |
| | Vildagliptin | | | | | Yes |
| DPP-IV inhibitors | Saxagliptin | | | | | Yes |
| | Linagliptin | | | | | No |
| | Alogliptin | | | | | Yes |
| | Exenatide | | | | | Avoid |
| Incretin mimetics | Liraglutide | | | | | most likely not |
| | Lixisenatide | | | | | Yes |
| | Pramlintide | | | | | no data |
| SGLT-2 inhibitors | Dapagliflozin | | | | | avoid;not effective |
| | Canagliflozin | | | | | avoid;not effective |
| | Empagliflozin | | | | | avoid;not effective |



Montenegrin 2016