

# KÜSIMUS

## Kas kasutada elustiili sekkumist või farmakoloogilist ravi suukaudse antidiabeetilise ravimiga või mõlemat või mitte midagi kõigil prediabeediga inimestel 2. tüüpi diabeedi ennetamiseks?

SIHTRÜHM:	kõigil prediabeediga inimestel 2. tüüpi diabeedi ennetamiseks
SEKKUMINE:	elustiili sekkumist
VÕRDLOS:	farmakoloogilist ravi suukaudse antidiabeetilise ravimiga või mõlemat või mitte midagi
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (intensiivne dieet ja füüsiline aktiivsus vs. standardravi); Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (intensiivne dieet ja füüsiline aktiivsuse vs. standardravi), sekkumise kestus alla nelja aasta; Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (intensiivne dieet ja füüsiline aktiivsuse vs. standardravi), sekkumise kestus neli aastat ja rohkem; Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (intensiivne dieet vs. füüsiline aktiivsus või standardsekkumine), jälgimisperiod kuus aastat; 2.tüüpi diabeedi teke (intensiivne füüsiline aktiivsus vs. standardravi); Muutus paastuglühkoosis (intensiivne dieet ja füüsiline aktiivsus vs. standardravi); Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (tekke risk peale sekkumiste lõpetamist); Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin); Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin), sekkumise kestus alla 2 aasta; Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin), sekkumise kestus 2 aastat või rohkem; Muutus HbA1c (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin), pimendatud uuringud; Muutus HbA1c (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin), avatud (open-label) uuringud; Muutus paastuglühkoosis (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin); Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (intensiivne dieet ja treening vs. metformiin); Muutus HbA1c (intensiivne dieet ja treening vs. metformiin); Muutus paastuglühkoosis (intensiivne dieet ja treening vs. metformiin); Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (metformiin vs. tiasolidiindioonid); Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (intensiivne dieet ja treening vs. metformiin ja intensiivne dieet ning treening) ; Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (sulfonüüluurea derivaadid monoterapijana vs. platseebo); Muutus paastuglühkoosis (sulfonüüluurea derivaadid monoterapijana vs. platseebo); Muutus paastuglühkoosis (sulfonüüluurea derivaadid monoterapijana vs. platseebo), erineva generatsiooni preparaadid; Muutus paastuglühkoosis (sulfonüüluurea derivaadid monoterapijana vs. platseebo), jälgimisperiodi lõpus; Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (erinevate sekkumiste network meta-analysis); Muutus paastuglühkoosis (linagliptiin vs. metformiin); Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (pioglitason vs. platseebo); Muutus paastuglühkoosis (pioglitason vs. platseebo);
KONTEKST:	
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

# HINNANG

<b>Probleem</b> Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem jah</li> <li><input checked="" type="radio"/> jah</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Diabeet on krooniline haigus, mis mõjutas 2019. aastal 463 miljonit inimest maailmas ning prognooside kohaselt juba 700 miljonit inimest aastaks 2045 (1). Elustiili muutmise sekkumised ja ka ravimite kasutamine on võimalikud sekkumised diabeedi ennetamiseks.</p> <p>Prediabeedi korral kasutatavaid sekkumisi on käsitletud kolmes kaasatud ravijuhendis:</p> <p><b>American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 (2020)</b> ravijuhendis antakse tugev soovitus suunata prediabeediga patsiendid diabeedi ennetamise programmi (<i>Diabetes Prevention Program - DPP</i>) suurendamiseks nende füüsilist aktiivsust vähemalt 150 min/nädalas ning</p>	<p>Käsitlusalala koostamise faasis lepiti kokku kasutada Eestis prediabeedi diagnoosimiseks WHO kriteeriume (2, 3).</p>

saavutamaks ja säilitamaks kehakaalu alanemine 7% algsest kehakaalust. Soovitus põhineb suurte kliiniliste uuringute (*Diabetes Prevention Program (DPP)*, *Finnish Diabetes Prevention Study (FDPS)* ning *DaQing Diabetes Prevention Study* tulemustel).

Lisaks soovitatakse kasutada erinevaid toitumismudeleid, kasutada meditsiinilist toitumisprogrammi (toitumisspetsialisti poolt) ning võimalusel kasutada tehnoloogilisi abivahendeid elustiili sekkumiste elluviimisel.

Ravimite kasutamisel soovitatakse kaaluda metformiini prediabeedi korral, eriti patsientidel, kelle KMI on  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , kes on alla 60-aastased ning rasedusaegset diabeeti põdenud naistel (soovituse tugevus A).

Pikaajaline metformiini kasutamine võib olla seotud B12-vitamiini puudusega, seega tuleks metformiini ravi korral korrapäraselt hinnata B12-vitamiini taset, eriti aneemia või perifeerse neuropaatiaga patsientidel (soovituse tugevus B).

Metformiini kasutamine diabeedi ennetamisel ja ravimi ohutus on suurima tõenduspõhisusega. Ka mitmeid muid ravimid (nt alfa-glükosidaasi inhibiitorid, GLP-1 analoogid, tiasolidiindioonid, mitmed ülekaalulisuse langetamise ravimid) on uuringutes näidanud efekti diabeedi ennetamiseks erinevate tulemusnäitajate kaudu, kuid ükski nendest ei ole saanud U.S. Food and Drug Administration poolt luba kasutamiseks spetsiifiliselt diabeedi ennetamisel.

**European Society of Cardiology and European Association for the Study of Diabetes. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD (2020)** ravijuhendis on soovitusel elustiili muutmise osas (toitumine, füüsiline aktiivsus, suitsetamisest loobumine). Elustiili muutmine lükkab edasi või ennetab 2. tüüpi diabeedi teket. Kehakaalu alandamiseks peaksid prediabeediga inimesed vähendama toidu kalorisaldust. samuti on vastunäidustuste puudumisel soovitatud mõõdukas kuni intensiivne füüsiline aktiivsus 150 min/nädalas. Vitamiine ega mikrotoitaineid sisaldavaid toidulisandeid ei soovitata kasutada.

Kasu võiks olla struktureeritud sekkumistest ja elustiili muutmise programmidest.

Soovitusel põhinevad samuti pikaajalistel kliinilistel uuringute (*DPP*, *FDPS*, *DaQing Diabetes Prevention Study*) tulemustel.

**American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary (2020).** Dokumentis rõhutatakse eluviiside muutmist olulisust (põhikomponendid on toitumisravi, tervislikud söömisharjumused, regulaarne ja advevaatne füüsiline aktiivsus, piisav uni, käitumuslikud tehnikad, suitsetamisest loobumine), kehakaalu langetamist. Vajadusel tuleb lisada ravimid, kuid kindlasti tuleb patsiente jälgida võimaliku hüpotükeemia tekke osas.

NICE (2019), WHO (2018), SIGN (2017) 2. tüüpi diabeedi ravijuhendites prediabeedi käsitluse kohta soovitusi ei olnud.

Soovitud mõju		
Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tühine</li> <li>○ Väike</li> <li>○ keskmine</li> <li>● Suur</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Tõendusmaterjal pärines viiest süstemaatilise ülevaatest ja metaanalüüsist (4, 5, 6, 7, 8) ning kahest RCT-st (9, 10).</p> <p>Enamikus uuringutes keskenduti haigestumisele 2.tüüpi diabeeti või erinevate vere glükoosisisalduse laboratoorsete uuringute tulemustele (muutusele), näiteks muutus paastuglükoosis ja HbA1c-s, paastuglükoosi häire, glükoosi taluvuse häire hindamine (glükoosi taluvuse test).</p> <p>Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs <b>Hemmingsen et al. (2017)</b> kaasas 12 RCT (n = 5238). Uuritavatest 41% olid pärit ühest uuringust. Uuringute pikkus varieerus kahest aastast kuni kuue aastani. Suremus ei erinenud toitumisalane sekkumine koos füüsilise aktiivsusega võrreldes standardravi rühmade vahel (RR 1,12; 95% CI 0,50; 2,50). Haigestumus 2. tüüpi diabeeti oli toitumisalane sekkumine koos füüsilise aktiivsusega võrreldes standardravi madalam (RR 0,57; 95% CI 0,50; 0,64) (6). Uuringute põhjal on intensiivne dieet (toitumisharjumuste muutmine näiteks vähendatud kalorisaldus, vähendatud rasvasisaldus, spetsialisti nõuanded ja jälgimine, sagedased kohtumised) koos füüsilise aktiivsusega (juhendatud treeningprogrammid) efektiivne 2. tüüpi diabeeti haigestumise vähendamisel või edasi lükkamisel glükoosi taluvuse häirega inimestel. Enamik uuringuid ei hinnanud patsiendile olulisi tulemusnäitajaid (6).</p> <p><b>Haw et al. (2017)</b> süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs kaasas 43 RCT (n = 49 029), millest 19 hindasid eluviisisekkumise, 19 farmakoteraapia ja viis eluviisisekkumise koos farmakoteraapiaga mõju 2. tüüpi diabeeti haigestumisele. Nii eluviisisekkumine (RR 0,61; 95% CI 0,54; 0,68) kui ka farmakoteraapia (RR 0,64; 95% CI 0,54; 0,76) vähendasid 2. tüüpi diabeeti haigestumist võrreldes kontrollgrupiga. Farmakoteraapia mõju oli lühike, eluviisisekkumise mõju püsis mitu aastat vähenedes ajaga (7).</p> <p><b>Madsen et al. (2019)</b> kaasas 20 RCT (n = 6774), kusjuures 48% uuritavatest pärines ühest uuringust. Uuringute pikkus oli üks kuni viis aastat. Suremus ei erinenud metformiin võrreldes toitumisalane sekkumine koos füüsilise aktiivsusega rühmade vahel (5 RCT; n = 2833; RR 1,11; 95% CI 0,41; 3,01), haigestumus 2. tüüpi diabeeti oli metformiini rühmas madalam (12 RCT; n = 3632; RR 0,50; 95% CI 0,38; 0,65). Suremus (4 RCT; n = 2550; RR 1,61, 95% CI 0,50; 5,23) ja haigestumus 2. tüüpi diabeeti (7 RCT; n = 2960; RR 0,80; 95% CI 0,47; 1,37) ei erinenud metformiin võrreldes intensiivne toitumisalane sekkumine koos füüsilise aktiivsusega (4)</p>	<p>Patsiendid, kes osalevad spetsiaalsetes eluviisisekkumise programmides, on ilmselt motiveeritumad.</p> <p>Mõlema sekkumise väheneks esmahaigestumine 2. tüüpi diabeeti.</p> <p>Metformiinravi on uuritud peamiselt 2. tüüpi diabeedi ennetamiseks. Mõju suremusele, kardiovaskulaarsetele tulemusustele hinnatud ei ole. Metformiinravi mõju on nõ abstraktne.</p>

**Hemmingsen et al. (2016)** süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs kaasas kuus RCT (n = 10 018), mis analüüsisid insuliini kontsentratsiooni suurendajate mõju (sulfonüüluuread, meglitiniidide analoogid) 2. tüüpi diabeeti haigestumisele. Võrdlusrühmaks oli peamiselt platseebo. Hagestumus 2. tüüpi diabeeti ei erinenud glimepiriidi monoterapia võrreldes platseebo (2 RCT; n = 307; RR 0,75; 95% CI 0,54; 1,04). Nategliniid võrreldes platseeboga ei olnud olulist ( $p > 0,05$ ) erinevust suremuses, 2. tüüpi diabeeti haigestumises ja südame-veresoonkonna tulemites (5).

Võrgustik metaanalüüs **Sheng et al. (2019)** kaasas 32 RCT-d (n = 43 669). Risk haigestuda 2. tüüpi diabeeti võrreldes kontrolliga (standardravi või platseebo) oli järgmine: GLP1 agonistid RR 0,28 (95% CI 0,15; 0,50), Orlistat RR 0,33 (95% CI 0,18; 0,55), glitasoon + metformiin RR 0,33 (95% CI 0,16; 0,63), glitasoon RR 0,39 (95% CI 0,27; 0,53), eluviisisekkumine + glitasoon RR 0,54 (95% CI 0,32; 0,88), eluviisisekkumine RR 0,58 (95% CI 0,49; 0,67), eluviisisekkumine + metformiin RR 0,62 (95% CI 0,45; 0,80), alfa-glükosidaasi inhibiitor RR 0,66 (95% CI 0,46; 0,88), sulfonüüluurea RR 0,67 (95% CI 0,40; 1,00), vitamiin D RR 0,91 (95% CI 0,59; 1,40), AKE inhibiitor RR 0,93 (95% CI 0,62; 1,40), statiinid RR 1,20 (95% CI 0,84; 1,60) (8).

Samuti on leitud, et metformiin võrreldes platseebo või lihtsalt dieedi ja treeninguga vähendab või lükkab edasi 2.tüüpi diabeedi tekke riski haiguse tekkeriskiga inimestel (mõõduka kvaliteediga tõendus). Samas ei ole sellist efekti leitud metformiinil võrreldes intensiivse dieedi ja treeninguga (mõõduka kvaliteediga tõendus) (4). Muude ravimite kasutamise osas tehtud uuringud on sageli väikesed, võrreldakse erinevaid ravimeid ning nende tulemuste tõlgendamisel tuleb olla ettevaatlik.

Andmed kõrvaltoimete osas on uuringutes ebapiisavad. Hüpoplükeemiat on esinenud uuringutes ravimit kasutanud uuritavatel, kuid selle esinemissagedus on pigem väikes. Madsen jt (2019) leidsid, et kolmes süstemaatilisse ülevaatesse kaasatud uuringus raporteeriti hüpoplükeemia esinemist. Ühes uuringus tekkisid kolmel metformiini saanud uuritaval (n=45) tõsised gastrointestinaalsed reaktsioonid (Jine et al 2009). Teises uuringus suri üks uuritav metformiini saanud uuringugrupis (n=44) maksavähi tõttu, standardravi grupis (n=35) ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid (Fang et al 2004).

Kardiovaskulaarne suremus on uuringutes väga madal, IDPP uuringus leiti, et kahel uuritaval dieedi ja treeningu grupis (n=133) vs. ühelgi uuritaval metformiini grupis (n=128) esines kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid.

Sulfonüüluurea derivaatide (glipisiid, glimepiriid) (n=152) vs. platseebo (n=155) uungutes ei leitud tõsiseid kõrvaltoimeid kummaski uuringugrupis (Eriksson jt 2006, Lindblad et al 2011).

## Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Suur</li> <li>○ keskmine</li> <li>○ Väike</li> <li>○ Tühine</li> <li>● Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Tõendusmaterjal pärines viiest süstemaatilisest ülevaatest ja metaanalüüsist (4, 5, 6, 7, 8) ning kahest RCT-st (9, 10). Enamikus uuringutes keskenduti haigestumisele 2. tüüpi diabeeti või erinevate vere glükoosisalduse laboratoorsete uuringute tulemustele (muutusele), näiteks muutus paastuglükoosis ja HbA1c-s, paastuglükoosi häire, glükoosi taluvuse häire hindamine (glükoosi taluvuse test).</p> <p>Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs <b>Hemmingsen et al. (2017)</b> kaasas 12 RCT (n = 5238). Uuritavatest 41% olid pärit ühest uuringust. Uuringute pikkus varieerus kahest aastast kuni kuue aastani. Suremus ei erinenud toitumiselane sekkumine koos füüsilise aktiivsusega võrreldes standardravi rühmade vahel (RR 1,12; 95% CI 0,50; 2,50). Haigestumus 2. tüüpi diabeeti oli toitumiselane sekkumine koos füüsilise aktiivsusega võrreldes standardravi madalam (RR 0,57; 95% CI 0,50; 0,64) (6). Uuringute põhjal on intensiivne dieet (toitumisharjumuste muutmine näiteks vähendatud kalorisaldus, vähendatud rasvasisaldus, spetsialisti nõuanded ja jälgimine, sagedased kohtumised) koos füüsilise aktiivsusega (juhendatud treeningprogrammid) efektiivne 2. tüüpi diabeeti haigestumise vähendamisel või edasi lükkamisel glükoosi taluvuse häirega inimestel. Enamik uuringuid ei hinnanud patsiendile olulisi tulemusnäitajaid (6). <b>Haw et al. (2017)</b> süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs kaasas 43 RCT (n = 49 029), millest 19 hindasid eluviisisekkumise, 19 farmakoteraapia ja viis eluviisisekkumise koos farmakoteraapiaga mõju 2. tüüpi diabeeti haigestumisele. Nii eluviisisekkumine (RR 0,61; 95% CI 0,54; 0,68) kui ka farmakoteraapia (RR 0,64; 95% CI 0,54; 0,76) vähendasid 2. tüüpi diabeeti haigestumist võrreldes kontrollgrupiga. Farmakoteraapia mõju oli lühike, eluviisisekkumise mõju püsis mitu aastat vähenedes ajaga (7). <b>Madsen et al. (2019)</b> kaasas 20 RCT (n = 6774), kusjuures 48% uuritavatest pärines ühest uuringust. Uuringute pikkus oli üks kuni viis aastat. Suremus ei erinenud metformiin võrreldes toitumiselane sekkumine koos füüsilise aktiivsusega rühmade vahel (5 RCT; n = 2833; RR 1,11; 95% CI 0,41; 3,01), haigestumus 2. tüüpi diabeeti oli metformiini rühmas madalam (12 RCT; n = 3632; RR 0,50; 95% CI 0,38; 0,65). Suremus (4 RCT; n = 2550; RR 1,61, 95% CI 0,50; 5,23) ja haigestumus 2. tüüpi diabeeti (7 RCT; n = 2960; RR 0,80; 95% CI 0,47; 1,37) ei erinenud metformiin võrreldes intensiivne toitumiselane sekkumine koos füüsilise aktiivsusega (4) <b>Hemmingsen et al. (2016)</b> süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs kaasas kuus RCT (n = 10 018), mis analüüsisid insuliini konsentratsiooni suurendajate mõju (sulfonüüluuread, meglitiniidide analoogid) 2. tüüpi diabeeti haigestumisele. Võrdlusrühmaks oli peamiselt platseebo. Hagestumus 2. tüüpi diabeeti ei erinenud glimepiriidi monoteraapia võrreldes platseebo (2 RCT; n = 307; RR 0,75; 95% CI 0,54; 1,04). Nategliinid võrreldes platseeboga ei olnud olulist (p &gt; 0,05) erinevust suremuses, 2. tüüpi diabeeti haigestumises ja südameveresoonkonna tulemites (5). Võrgustik metaanalüüs <b>Sheng et al. (2019)</b> kaasas 32 RCT-d (n = 43 669). Risk haigestuda 2. tüüpi diabeeti võrreldes kontrolliga (standardravi või platseebo) oli järgmine: GLP1 agonistid RR 0,28 (95% CI 0,15; 0,50), Orlistat RR 0,33 (95% CI 0,18; 0,55), glitasoon + metformiin RR 0,33 (95% CI 0,16; 0,63), glitasoon RR 0,39 (95% CI 0,27; 0,53), eluviisisekkumine + glitasoon RR 0,54 (95% CI 0,32; 0,88), eluviisisekkumine RR 0,58 (95% CI 0,49; 0,67), eluviisisekkumine + metformiin RR 0,62 (95% CI 0,45; 0,80), alfa-glükosidaasi inhibiitor RR 0,66 (95% CI 0,46; 0,88), sulfonüüluurea RR 0,67 (95% CI 0,40; 1,00), vitamiin D RR 0,91 (95% CI 0,59; 1,40), AKE inhibiitor RR 0,93 (95% CI 0,62; 1,40), statiinid RR 1,20 (95% CI 0,84; 1,60) (8). Samuti on leitud, et metformiin võrreldes platseebo või lihtsalt dieedi ja treeninguga vähendab või lükkab edasi 2. tüüpi diabeedi tekke riski haiguse tekkeriskiga inimestel (mõõduka kvaliteediga tõendus). Samas ei ole sellist efekti leitud metformiinil võrreldes intensiivse dieedi ja treeninguga (mõõduka kvaliteediga tõendus) (4). Muude ravimite kasutamise osas tehtud uuringud on sageli väikesed, võrreldakse erinevaid ravimeid ning nende tulemuste tõlgendamisel tuleb olla ettevaatlik. Andmed kõrvaltoimete osas on uuringutes ebapiisavad. Hüpodükeemiat on esinenud uuringutes ravimit kasutanud uuritavatel, kuid selle esinemissagedus on pigem väikes. Madsen jt (2019) leidsid, et kolmes süstemaatilisse ülevaatesse kaasatud uuringus raporteeriti hüpodükeemia esinemist. Ühes uuringus tekkisid kolmel metformiini saanud uuritaval (n=45) tõsised gastrointestinaalsed reaktsioonid (Jine et al 2009). Teises uuringus suri üks uuritav metformiini saanud uuringugrupis (n=44) maksavähi tõttu, standardravi grupis (n=35) ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid</p>	<p>Potentsiaalsed intensiivse eluviisisekkumise soovimatud mõjud on vaimne pingeline, alloleva toitumishäire võimendumine.</p> <p>Metformiini <u>väga sage</u> kõrvaltoime on seedetrakti ärritus, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kaotus. Need kõrvaltoimed esinevad kõige sagedamini ravi alustamisel ja enamikul juhtudel lahenevad spontaanselt. Nende ärahoidmiseks on soovitatav, et metformiini võetakse söögi ajal või pärast sööki. Annuse aeglane suurendamine võib samuti parandada seedetrakti taluvust.</p> <p><u>Väga harvad kõrvaltoimed:</u> laktatsidoos, vitamiin B12 imendumise häire, maksaanalüüsides kõrvalekalle mis laheneb pärast ravi lõpetamist, nahareaktsioonid.</p> <p>Farmakoteraapia alustamine metformiiniga võib anda inimesele signaali, et ta on nüüd nõ haige ja tuleb võtta ravimit. Ravimi võtmine mitu korda päevas on koormav, inimene võib jääda tableti peale lootma, samaaegset eluviisisekkumist ei rakenda. Eluviisi sekkumise mõju püsib kauem, ravimi efekt kaob manustamise lõpetamisega.</p> <p><u>Hinnangud soovimatule mõjule</u></p> <p>eluviis: väike</p> <p>metformiin: mõõdukas</p>

	(Fang et al 2004). Kardiovaskulaarne suremus on uuringutes väga madal, IDPP uuringus leiti, et kahel uuritaval dieedi ja treeningu grupis (n=133) vs. ühelgi uuritaval metformiini grupis (n=128) esines kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Sulfonüüluurea derivaatide (glipisiid, glimepiriid) (n=152) vs. platseebo (n=155) uuringutes ei leitud tõsiseid kõrvaltoimeid kummaski uuringugrupis (Eriksson jt 2006, Lindblad et al 2011).	
--	---	--

## Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Väga madal</li> <li>○ madal</li> <li>● keskmine</li> <li>○ väga</li> <li>○ kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p>Tõendus põhineb mitmete randomiseeritud uuringute tulemuste metaanalüüsidel (kolm Cochrane'i süstemaatilist ülevaadet, lisaks kaks metaanalüüsi) ning randomiseeritud kontrollitud uuringute tulemustel. Tõendus on erineva kvaliteediga, madalam kvaliteet võib olla tingitud uuringutes pimendamise vigadest, mõnikord väikestest valimitest, tulemuste raporteerimise selektiivsusest. Samuti on metaanalüüsisse kaasatud uuringud sageli erinevad disainiga (nt erinevad 2.tüüpi diabeedi diagnoosimise kriteeriumid, sekkumiste intensiivsus, erinevad ravimid ja annused võrdluses, erinev sekkumise kestus ja jälgimisperioodi kestus).</p> <p>Samas on uuringute tulemused suhtelised ühesuunalised.</p>	<p>Hinnangud</p> <p>intensiivne eluviisinõustamine: mõõdukas</p> <p>metformiini: mõõdukas</p>

## Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>● võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>tõenäoliselt puudub</li> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub</li> </ul>	<p>Eraldi otsingut ei teostatud.</p>	<p>Töörühm arvas, et enamik patsiendid on nõus midagi oma eluviisis muutma (natuke)</p> <p>Tabletti ei tahaks palju võtta</p> <p>Patsiendid, kes on teadlikud, on küsinud farmakoloogilise ravi (peamiselt metformiini kohta)</p>

		<p>Kaasuvate haigustega inimesed kõrgemalt motiveeritud.</p> <p>Kas nooremad inimesed rohkem motiveeritud elustiilisekkumiseks?</p>
--	--	---

## Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahekorrd viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> soosib võrdlust</li> <li><input type="radio"/> pigem soosib võrdlust</li> <li><input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust</li> <li>• pigem soosib sekkumist</li> <li><input type="radio"/> soosib sekkumist</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Mittefarmakoloogiliste sekkumiste korral on patsiendi kasu suurem kui kahju.</p> <p>Farmakoloogiliste sekkumiste korral (metformiin) ei ole kõrvaltoimete esinemissagedus suur.</p>	<p>Eluviis: soosib sekkumist</p> <p>Metformiin: pigem soosib sekkumist</p> <p>Ravimi lõpetades kaob mõju kiiremini kui eluviisisekkumise lõpetamisel.</p> <p>Ravimist rääkides räägime konkreetselt metformiinist.</p>

## Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>● suur kulu</li> <li>○ keskmine kulu</li> <li>○ mitteamvestatav kulu ja sääst</li> <li>○ keskmine sääst</li> <li>○ suur sääst</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Eraldi otsingut ei teostatud.</p> <p>Kulud seotud ravimite kasutamisega ja eluviisisekkumise programmi läbiviimisega või tasulises programmis osalemisega.</p>	<p>Eesti kontekstis pole piisavalt koolitatud spetsialiste eluviisisekkumise läbiviimiseks.</p> <p>Eesti kohapeal puudub kõrghariduse tasemel toitumisterapeutide õpe.</p> <p>Kõiki inimesi pole kunagi võimalik nõustada - väga suur koormus tervishoiule.</p> <p>Vajaduse kohta puuduvad andmeid, sest hetkel pole riiklikult rahastatud programme.</p> <p>Pole hinnatud kas eluviisisekkumisel on ka positiivne toime südame-veresoonkonna haiguste ennetamisel.</p>
---	---	---

## Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Väga madal</li> <li>● madal</li> <li>○ keskmine</li> <li>○ väga</li> <li>○ kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p>Eestis pole uuringuid tehtud. Eraldi otsingut kliinilise küsimuse all ressursside hindamiseks ei koostatud.</p>	<p>-</p>

## Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------



<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> soosib võrdlust</li> <li><input type="radio"/> pigem soosib võrdlust</li> <li><input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust</li> <li><input type="radio"/> pigem soosib sekkumist</li> <li><input type="radio"/> soosib sekkumist</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	Eraldi otsingut ei teostatud.	-
---	-------------------------------	---

## Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> vähendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust</li> <li><input checked="" type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> suurendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	Tõendusmaterjali eraldi otsitud ei ole. Suure tõenäosusega vähendab tervise ebavõrdsust.	-

## Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem ei</li> <li><input checked="" type="radio"/> Pigem jah</li> <li><input type="radio"/> jah</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	Eraldi otsingut ei teostatud.	Eluviisisekkumine: pigem jah Metformiinravi: pigem jah

## Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem jah</li> <li><input type="radio"/> jah</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	Eraldi tõendust rakendatavuse kohta Eestis ei ole.	Riiklikult rahastatud intensiivse elustiilisekkumise programme Eestis hetkel pole.  Metformiinravi saab määrata juba esmatasandil perearst.

--	--	--

## OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	<b>jah</b>		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	<b>Suur</b>		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		<b>Varieerub</b>	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	<b>keskmine</b>	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	<b>võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</b>	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	<b>pigem soosib sekkumist</b>	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	<b>suur kulu</b>	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	<b>madal</b>	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	<b>kaasatud uuringud puuduvad</b>
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	<b>tõenäoliselt suurendab võrdsust</b>	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	<b>Pigem jah</b>	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		<b>Varieerub</b>	Ei oska öelda

## SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha	Nõrk soovitus sekkumise vastu	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt	Nõrk soovitus sekkumise poolt	Tugev soovitus teha
○	○	○	○	○



## VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Federation, International, Diabetes. IDF Diabetes Atlas, ninth edition 2019. IDF; 2019.
2. Committee, International, Expert. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care; 2009.
3. Organization, World, Health. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation; 2006.
4. Madsen, K.S., Chi, Y., Metzendorf, M.I., Richter, B., Hemmingsen, B.. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. . Cochrane Database of Systematic Reviews. Art. No.: CD008558.; 2019.
5. Hemmingsen, B., Sonne, D.P., Metzendorf, M.I., Richter, B.. Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. . Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 10. Art. No.: CD012151.; 2016.
6. Hemmingsen, B., Gimenez-Perez, G., Mauricio, D., Roqué i Figuls, M., Metzendorf, M.I., Richter, B.. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus.. Cochrane Database of Systematic Reviews Art. No.: CD003054.; 2017.
7. Haw, J.S., Galaviz, K.I., Straus, A.N., Kowalski, A.J., Magee, M.J., Beth Weber, M., Wei, J., Venkat Narayan, K.M., Ali, M.K.. Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Internal Medicine; 2017.
8. Sheng, Z., Cao, J.-Y., Pang, Y.-C., Xu, H.-C., Chen, J.-W., Yuan, J.-H., Wang, R., Zhang, C.-S., Wang, L.-X., Dong, J.. Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis. . Frontiers in Endocrinology; 2019.
9. Gonzalez-Heredia, T., Hernandez-Corona, D.M., Gonzalez-Ortiz, M., Martinez-Abundis, E.. Effect of Linagliptin Versus Metformin on Glycemic Variability in Patients with Impaired Glucose Tolerance. Diabetes Technology & Therapeutics; 2017.
10. Inzucchi, S.E., Viscoli, C.M., Young, L.H., Furie, K.L., Gorman, M., Lovejoy, A.M., Dagogo-Jack, S., Ismail-Beigi, F., Korytkowski, M.T., Pratley, R.E., Schwartz, G.G., Kernan, W.N.. Pioglitazone Prevents Diabetes in Patients With Insulin Resistance and Cerebrovascular Disease. Diabetes Care; 2016.