

Autor(id): Anna Vesper

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

Kontekst:

Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	elustiili sekkumist	farmakoloogilist ravi suukaudse antidiabeetilise ravimiga või mõlemat või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (intensiivne dieet ja füüsiline aktiivsus vs. standardravi)^{1a}

11 ^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,b}	randomiseeritud uuringud	suur ^c	väike	väike ^d	väike	puudub	315/2122 (14.8%)	614/2389 (25.7%)	suhteline risk (RR) 0.57 (0.50 kuni 0.64)	111 vähem / 1,000 (129 vähem kuni 93 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
--	--------------------------	-------------------	-------	--------------------	-------	--------	------------------	------------------	--	--	------------------	----------

Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (intensiivne dieet ja füüsiline aktiivsuse vs. standardravi), sekkumise kestus alla nelja aasta¹

7 ^{3,5,6,7,8,10,11,e}	randomiseeritud uuringud	suur ^f	suur ^g	suur ^g	väike	puudub	241/1622 (14.9%)	453/1640 (27.6%)	suhteline risk (RR) 0.57 (0.48 kuni 0.67)	119 vähem / 1,000 (144 vähem kuni 91 vähem)	⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL
--------------------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------	--------	------------------	------------------	--	--	--------------------	----------

Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (intensiivne dieet ja füüsiline aktiivsuse vs. standardravi), sekkumise kestus neli aastat ja rohkem¹

4 ^{2,4,9,12,h}	randomiseeritud uuringud	väike	väike ^g	suur ^g	väike	puudub	74/500 (14.8%)	161/749 (21.5%)	suhteline risk (RR) 0.55 (0.41 kuni 0.74)	97 vähem / 1,000 (127 vähem kuni 56 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
-------------------------	--------------------------	-------	--------------------	-------------------	-------	--------	----------------	-----------------	--	---	------------------	----------

Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (intensiivne dieet vs. füüsiline aktiivsus või standardsekkumine), jälgimisperiodoos kuus aastat¹

1 ²	randomiseeritud uuringud	väga suur ⁱ	suur	väike	väike	puudub	Olenevalt KMI tasemest erinevaid toitumissoovitusi saanud uuritavate grupis tekkis 2.tüüpi diabeet 57 uuritaval (n=130) võrreldes 58 uuritavaga füüsilise aktiivsuse osas soovitusi saanud uuritavatest (n=141) ning 90 standardravi saanud uuritavast (n=133).		⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL
----------------	--------------------------	------------------------	------	-------	-------	--------	---	--	--------------------	----------

2.tüüpi diabeedi teke (intensiivne füüsiline aktiivsus vs. standardravi)¹

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	elustiili sekkumist	farmakoloogilist ravi suukaudse antidiabeetilise ravimiga või mõlemat või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
2 ^{2,13}	randomiseeritud uuringud	suur ^j	suur ^k	väike	suur ^l	puudub					⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL

Muutus paastuglüköosis (intensiivne dieet ja füüsiline aktiivsus vs. standardravi)¹

10 ^{2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,m}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^g	väike	väike	puudub	1755	1775	-	MD 0.17 kõrgem (0.27 madalam kuni 0.06 madalam)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
--	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	------	------	---	---	------------------	----------

Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (tekke risk peale sekkumiste lõpetamist)¹⁴

1	randomiseeritud uuringud	suur	suur ⁿ	suur ⁿ	väga suur ⁿ	puudub	<p>Metaanalüüsis hinnati agregeeritud RR hindamise kaudu, kas 2.tüüpi diabeedi ennetamise efekt säilib ka peale sekkumise/ravimite kasutamise mõju lõppu, hinnati RR sekkumise lõpus ja washout või jälgimisperioodi lõpus (5 uuringut ravimite, 3 eluviisi sekkumiste, 1 mõlema kohta). Ravimite uuringutes analüüsti metformiini (üks uuring), rosiglitasoni (üks uuring), glipisiidi (üks uuring), ramipriili, insuliini, akarboosi. Keskmine jälgimisaeg oli washout perioodi 17 nädalat (ulatudes 2-52 nädalani). Võrreldes platseeboga oli ravimit saanud uuritavatel 29% madalam diabeedi tekke risk aktiivse sekkumise lõpus (RR, 0,71; 95% CI, 0,55-0,92), kuid olulist RR vähenemist ei leitud washout perioodi lõpus (RR, 0,95; 95% CI, 0,79-1,14). Eluviisi sekkumise uuringutes neli (DPP, Da Qing, DPS, Swinburn et al) leidis info jälgimisperioodi kohta. Ainult DPP uuringus rakendati strateegiaid eluviisi muutuste säilitamiseks ja pakkusid edasi sekkumisi jälgimisperioodi ajaks. Keskmine jälgimisperiood oli 7,2 aastats (ulatudes 5,7-9,4 aastani). Võrreldes kontrollgrupiga oli eluviisi sekkumisi saanud uuritavatel 45% madalam risk diabeedi tekkeks aktiivse sekkumise lõpus (RR, 0,55; 95%CI, 0,43-0,70) ning 28% madalam risk jälgimisperioodi lõpuks (RR, 0,72; 95% CI, 0,60-0,86).</p>			⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL
---	--------------------------	------	-------------------	-------------------	------------------------	--------	--	--	--	--------------------	----------

Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin)^{15a}

12 ^{3,7,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,p}	randomiseeritud uuringud	suur ^q	väike ^r	väike	väike	puudub	529/1881 (28.1%)	324/1751 (18.5%)	suhteline risk (RR) 0.50 (0.38 kuni 0.65)	93 vähem / 1,000 (115 vähem kuni 65 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
---	--------------------------	-------------------	--------------------	-------	-------	--------	------------------	------------------	---	--	------------------	----------

Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin), sekkumise kestus alla 2 aasta¹⁵

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	elustiili sekkumist	farmakoloogilist ravi suukaudse antidiabeetilise ravimiga või mõlemat või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
4 ^{16,18,22,23}	randomiseeritud uuringud	suur ⁱ	väike	väike	suur ^s	puudub	26/149 (17.4%)	7/147 (4.8%)	suhteline risk (RR) 0.30 (0.14 kuni 0.66)	33 vähem / 1,000 (41 vähem kuni 16 vähem)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL

Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin), sekkumise kestus 2 aastat või rohkem¹⁵

8 ^{3,7,17,19,20,21,24,25}	randomiseeritud uuringud	suur ^q	väike	väike	väike	puudub	503/1732 (29.0%)	317/1604 (19.8%)	suhteline risk (RR) 0.53 (0.40 kuni 0.71)	93 vähem / 1,000 (119 vähem kuni 57 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKLINE	CRITICAL
------------------------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	------------------	------------------	--	---	------------------	----------

Muutus HbA1c (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin), pimendatud uuringud¹⁵

2 ^{3,18,1}	randomiseeritud uuringud	suur ^u	väike	väike	suur ^v	puudub	965	961	-	MD 0 (0.04 madalam kuni 0.04 kõrgem)	⊕⊕○○ MADAL	
---------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----	-----	---	---	---------------	--

Muutus HbA1c (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin), avatud (open-label) uuringud¹⁵

4 ^{20,21,22,26}	randomiseeritud uuringud	väike ^w	väike	väike	väike	puudub	288	253	-	MD 0.35 madalam (0.77 madalam kuni 0.08 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	CRITICAL
--------------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	-----	-----	---	---	---------------	----------

Muutus paastglükoosis (dieet ja treening või platseebo vs. metformiin)¹⁵

15 ^{3,7,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,x}	randomiseeritud uuringud	väike ^q	suur ^g	väike	suur ^k	puudub	1854	1692	-	MD 0.28 madalam (0.42 madalam kuni 0.13 madalam)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
--	--------------------------	--------------------	-------------------	-------	-------------------	--------	------	------	---	--	---------------	----------

Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (intensiivne dieet ja treening vs. metformiin)^{15y}

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	elustiili sekkumist	farmakoloogilist ravi suukaudse antidiabeetilise ravimiga või mõlemat või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
7 3.7,20,22,25,29,30	randomiseeritud uuringud	väike ^z	väike	väike	suur ^k	puudub	251/1505 (16.7%)	304/1455 (20.9%)	suhteline risk (RR) 0.80 (0.47 kuni 1.37)	42 vähem / 1,000 (111 vähem kuni 77 rohkem)	⊕⊕⊕○ KESKMIINE	CRITICAL

Muutus HbA1c (intensiivne dieet ja treening vs. metformiin)^{15v}

4 3,20,22,26	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	1073	1062	-	MD 0.01 kõrgem (0.12 madalam kuni 0.14 kõrgem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	
--------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	------	------	---	--	---------------	--

Muutus paastuglühkoosis (intensiivne dieet ja treening vs. metformiin)^{15v}

7 3.7,20,22,25,26,29	randomiseeritud uuringud	suur ^k	väike	väike	väike	puudub	1305	1298	-	MD 0.26 madalam (0.59 madalam kuni 0.07 kõrgem)	⊕⊕⊕○ KESKMIINE	CRITICAL
----------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	------	------	---	---	-------------------	----------

Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (metformiin vs. tiasolidiindioonid)¹⁵

3 17,24,30,aa	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab,q}	väike	väike	suur ^k	puudub	9/161 (5.6%)	9/159 (5.7%)	suhteline risk (RR) 0.99 (0.41 kuni 2.40)	1 vähem / 1,000 (33 vähem kuni 79 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
---------------	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	--------------	--------------	---	---	---------------	----------

Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (intensiivne dieet ja treening vs. metformiin ja intensiivne dieet ning treening)¹⁵

2 7,31	randomiseeritud uuringud	suur ^{k,w}	suur ^k	väike	suur ^k	puudub	53/166 (31.9%)	48/166 (28.9%)	suhteline risk (RR) 0.55 (0.10 kuni 2.92)	130 vähem / 1,000 (260 vähem kuni 555 rohkem)	⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL
--------	--------------------------	---------------------	-------------------	-------	-------------------	--------	----------------	----------------	---	---	--------------------	----------

Esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti (sülfonüüluurea derivaadid monoterapiiana vs. platseebo)^{32ac}

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	elustiili sekkumist	farmakoloogilist ravi suukaudse antidiabeetilise ravimiga või mõlemat või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
2 33,34,ad	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{ae}	väike	väike	suur ^{k,v}	puudub	41/152 (27.0%)	56/155 (36.1%)	suhteline risk (RR) 0.75 (0.54 kuni 1.04)	90 vähem / 1,000 (166 vähem kuni 14 rohkem)	⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL

Muutus paastuglühkoosis (sulfonüüluurea derivaadid monoterapiiana vs. platseebo)³²

4 28,33,35,36,af	randomiseeritud uuringud	suur ^{ae}	väike	väike	suur ^k	puudub	53	52	-	MD 0.31 madalam (0.59 madalam kuni 0.02 madalam)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------------------	--------	----	----	---	--	---------------	----------

Muutus paastuglühkoosis (sulfonüüluurea derivaadid monoterapiiana vs platseebo), erineva generatsiooni preparaadid³²

4 28,33,35,36,af	randomiseeritud uuringud	suur ^{ae}	väike	väike	suur ^k	puudub	Kolme uuringu andmete põhjal (Papoz et al 1978, Page et al 1993, Eriksson et al 2006) oli 2. generatsiooni sulfonüüluurea derivaatide vs. platseebo korral paastuglühkoosi keskmine erinevus sekkumise lõpus MD=-0.27 (95% CI -0,57, kuni 0,02; p=0,007) ning 3.generatsiooni sulfonüüluurea derivaadi (glipisiid GITS) vs. platseebo korral keskmine erinevus MD=-0.70 (95% CI -1,72 kuni 0,32; p=0,18).			⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	--	---------------	----------

Muutus paastuglühkoosis (sulfonüüluurea derivaadid monoterapiiana vs. platseebo), jägimisperioodi lõpus³²

2 33,36,ag	randomiseeritud uuringud	suur ^{ae,j}	väike	väike	suur ^k	puudub	22	23	-	MD 0.08 madalam (1,04 madalam kuni 0,89 kõrgem)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
------------	--------------------------	----------------------	-------	-------	-------------------	--------	----	----	---	---	---------------	----------

Esmashaigestumine 2.tüüpi diabeeti (erinevate sekkumiste network meta-analysis)³⁷

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	elustiili sekkumist	farmakoloogilist ravi suukaudse antidiabeetilise ravimiga või mõlemat või mitte midagi	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
32 ^{ah}	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	väga suur ^{ai}	väike	suur ^a	puudub		Diabeedi ennetamise strateegiad jaotati 14 gruppi ning tehti võrgustiku metaanalüüs (<i>network meta-analysis</i>). Leiti, et võrreldes kontrollgrupiga (standardravi või platseebo) üheksa strateegiat võivad vähendada 2. tüüpi diabeeti haigestumist - GLP-1 analoogide kasutamine (RR=0,28; 95% CI 0,15 kuni 0,50); orlistaat (RR=0,33; 95% CI 0,18 kuni 0,55); tiasolidiindiooni ja metformiini kooskasutamine (RR=0,33; 95% CI 0,16 kuni 0,63); tiasolidiindiooni kasutamine (RR=0,39; 95% CI 0,27-0,53); elustiili muutmine koos tiasolidiindiooni kasutamisega (RR=0,54; 95% CI 0,32 kuni 0,88); elustiili muutmine (RR=0,58; 95% CI 0,49 kuni 0,67); sulfonüüluurea derivaatide kasutamine (RR=0,67; 95% CI 0,40 kuni 1,0); elustiili muutmine koos metformiini kasutamisega (RR=0,62; 95% CI 0,45 kuni 0,80) ja metformiini kasutamine (RR=0,73; 95% CI 0,54 kuni 0,92). Sekkumisi järjestades selgus, et efektiivsemad on GLP-1 analoogid, orlistaat, tiasolidiindiooni kasutamine üksi või koos metformiiniga või koos elustiili muutmisega, ka elustiili muutmine ja elustiili muutmine koos metformiini kasutamisega.			⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL

Muutus paastuglühkoosis (linagliptiin vs. metformiin)^{38ak}

1	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väike	väga suur ^{al}	puudub		Linagliptiini grupis leiti sekkumiste hindamisel oluliselt madalamad glükoosi väärtused glükoosi taluvuse testis võrreldes algsetelt mõdetutega. Paastuglühkoosi muutus (hinnatuna keskmise ja standardhälvena) võrreldes algsete mõõtmistega oli mõlemas grupis sarnane. Samuti ei leitud olulisi erinevusi keskmises vere glükoosisisalduses.			⊕○○○ VÄGA MADAL	CRITICAL
---	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------------------------	--------	--	---	--	--	--------------------	----------

Esmahaigestumine 2.tüüpi diabeeti (pioglitason vs. platseebo)^{39am}

1	randomiseeritud uuringud	suur ^{an}	väike	väike	väike	puudub	73/1939 (3.8%)	149/1937 (7.7%)	riskitiheduste suhe (HR) 0.48 (0.33 kuni 0.69)	39 vähem / 1,000 (51 vähem kuni 23 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKMIINE	CRITICAL
---	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	----------------	-----------------	--	---	-------------------	----------

Muutus paastuglühkoosis (pioglitason vs. platseebo)^{39am}

1	randomiseeritud uuringud	suur ^{an}	väike	väike	väike	puudub	Keskmine paastuglühkoosi väärtused vähenesid uuringu jooksul pioglitasoni grupis (algsetl 5,46 ± 0,56 mmol/L, lõpus 5,28 ± 0,61 mmol/L), suurenesid platseebo grupis (algsetl 5,46 ± 0,55 mmol/L, lõpus 5,54 ± 0,92 mmol/L) (p<0,0001).				⊕⊕⊕○ KESKMIINE	CRITICAL
---	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	-------------------	----------

CI: usaldusintervall; RR: riskimäär; MD: keskmine erinevus; HR: ohumäär

Selgitused

- a. SÜ eesmärk oli hinnata dieedi, füüsilise aktiivsuse või mõlemat sekkumist 2.tüüpi diabeedi ennetamisel või edasilükkamisel ja sekkumistega seotud tüsistusi 2.tüüpi diabeedi tekke riskiga (hinnangu aluseks WHO või ADA kriteeriumid, diagnoositud vahelduv hüperglükeemia või prediabeet) inimestel. Kokku kaasati 12 RCTd (avaldatud kokku 127 allikas), sekkumiste kestus uuringutes pidi olema vähemalt kaks aastat. Sekkumise grupp (sekkumiste kestus uuringuti erinev, 2-6 aastat, jälgimisperiod uuringuti samuti erinev, sekkumise kestus-15 aastat) - spetsiifilised toitumise ja füüsilise aktiivsuse suurendamise soovitused, kohtumised spetsialistiga (kordade arv suurem võrreldes kontrollgrupiga). Eesmärk sageli kehakaalu langetamine. Standardravi (kontrollgrupp) - suuline, kirjalik info tervisliku toitumise, füüsilise aktiivsuse suurendamise kohta, vähe kohtumisi spetsialistiga (ühes uuringus ei kohtutudki).
- b. Analüüsi kaasati Da Qing 1997 (Da Qing Diabetes Prevention Study) tulemused, DPP (Diabetes Prevention Program) 2002, DPS (Diabetes Prevention Study) 2001, EDIPS (European Diabetes Prevention Study) 2009, HELP PD (Healthy-Living Partnerships to Prevent Diabetes) 2011, IDPP (Indian Diabetes Prevention Programme) 2006, JDPP (Japanese Diabetes Prevention Program) 2013, Kosaka jt 2005, Oldroyd jt 2005, PODOSA (Prevention of Diabetes & Obesity in South Asians) 2014, SLIM (Study on Lifestyle-intervention and Impaired glucose tolerance Maastricht) 2003 tulemused. Viited toodud esmase uuringu viite alusel.
- c. Kolm uuringut ennetähtaegselt lõpetatud.
- d. Viies kaasatud uuringus on uuritavateks aasia päritolu inimesed.
- e. Analüüsi kaasati DPP (Diabetes Prevention Program) 2002, EDIPS (European Diabetes Prevention Study) 2009, HELP PD (Healthy-Living Partnerships to Prevent Diabetes) 2011, IDPP (Indian Diabetes Prevention Programme) 2006, JDPP (Japanese Diabetes Prevention Program) 2013, Oldroyd jt 2005, PODOSA (Prevention of Diabetes & Obesity in South Asians) 2014 tulemused. Viited on toodud esmase uuringu viite alusel.
- f. Osad uuringud ennetähtaegselt lõpetatud, ei ole teada, kuidas on käsitletud väljalangenud uuritavate andmeid.
- g. Heterogeensed tulemused, erinevused uuritavate arvus.
- h. Analüüsi kaasati Da Qing 1997 (Da Qing Diabetes Prevention Study) tulemused, DPS (Diabetes Prevention Study) 2001, Kosaka jt 2005, SLIM (Study on Lifestyle-intervention and Impaired glucose tolerance Maastricht) 2003 tulemused.
- i. Pimendamise vead uuringus, väljalangenud uuritavate kohta info lünklik, selektiivne tulemuste raporteerimine.
- j. Uuringutes erinev jälgimisperiod ning diabeedi diagnoosimise kriteeriumid.
- k. Uuringute tulemustes suurem varieeruvus
- l. Andmed on vähesed.
- m. Analüüsi kaasati Da Qing 1997 (Da Qing Diabetes Prevention Study) tulemused, DPP (Diabetes Prevention Program) 2002, DPS (Diabetes Prevention Study) 2001, EDIPS (European Diabetes Prevention Study) 2009, HELP PD (Healthy-Living Partnerships to Prevent Diabetes) 2011, IDPP (Indian Diabetes Prevention Programme) 2006, JDPP (Japanese Diabetes Prevention Program) 2013, Oldroyd jt 2005, PODOSA (Prevention of Diabetes & Obesity in South Asians) 2014, SLIM (Study on Lifestyle-intervention and Impaired glucose tolerance Maastricht) 2003 tulemused. Viited on toodud esmase uuringu viite alusel.
- n. Metaanalüüsi kaasatud ravimite kasutamise uuringutes on analüüsitud erinevaid ravimeid, washout perioodid erinevad, tulemused erinevad.
- o. SÜ eesmärk oli hinnata metformiini efekti 2. tüüpi diabeedi ennetamisel või edasilükkamisel ja ravimi kasutamisega seotud tüsistusi suurenenud 2. tüüpi diabeedi tekke riskiga inimestel (prediabeedi diagnoosikriteeriumid pidid vastama uuringute tegemise hetkel kehtivatele valideeritud kriteeriumitele). Metformiini võrreldi dieedi, treenimise või mõlemaga, samuti teiste ravimite kasutamisega (sulfonüüluurea derivaadid nt glibenklamiid, alfa-glükosidaasi inhibiitorid nt akarboos; tsolidiindioonid nt pioglitason; meglitiniidid nt repagliniid; SGLT2 inhibiitorid nt emaglifloziin; GLP-1 analoogid nt liraglutiid). Kaasatud uuringute miinimumkestuseks pidi olema üks aasta. Kaasati 20 RCTd (otsingud kuni 07.03.2019). Hinnati erinevaid tulemusnäitajaid.
- p. Metformiini annused olid uurinugtes erinevad - 38-3000mg päevas (jagatuna kaheks vi kolmeks annustuskorraks). Võrdlussekkumisteks intensiivne dieet ja treening või riiklike tootumissoovituste järgimine. Ühes uuringus võrdlusgrupis platseebo (Li 1999), ühes uuringus platseebo lisaks eluviisi sekkumistele (DPP/DPP-POS 2002, viide Knowler et al 2002). Viited pandud uuringu esmase viite alusel.
- q. Ei ole alati selge uuringurühmadesse jaotamise protseduur, võimalik selektiivne tulemuste raporteerimine, uuringute ennetähtaegne lõpetamine.
- r. Kuigi tulemuste heterogeensus statistiliselt oluline.
- s. Prediabeedi uuringute mahtu arvestades väikesed valimid uuringutes.
- t. Ühes uuringus võrdlusgrupis platseebo (Li 1999), ühes uuringus platseebo lisaks eluviisi sekkumistele (DPP/DPP-POS 2002, viide Knowler et al 2002).
- u. Pimendamise vead, DPP/DP-POS finantseeritud ravimifirma poolt.
- v. Suured valimite erinevused.
- w. Selektiivne uuringutulemuste avaldamine
- x. Kahes uuringus võrdlusgrupis platseebo (Papoz 1978, Li 1999), kahes uuringus platseebo lisaks eluviisi sekkumistele (DPP/DPP-POS 2002, viide Knowler et al 2002; BIGPRO1 2009, viide Fontbonne et al 2009).
- y. Intensiivne dieet - vähendatud energiasaldusega, madala rasva- ja või süsivesikutesisaldusega dieet
- z. Mitme uuringu ennetähtaegne lõpetamine, kuna tulemusted selgunud enamikust andmetest. Selektiivne tulemuste avaldamine.
- aa. Ühes uuringus metformiini annus 38mg/päevas, pioglitason 38 mg/päevas (Zeng 2013); teises uuringus metformiin 2000-3000mg/päevas, rosiglitason 4mg/päevas (Jin 2009); kolmandas metformiin 500mg /päevas, rosiglitason 2mg/päevas, lisaks dieet ja füüsiline aktiivsus (Maji 2005).
- ab. Kasutatavate ravimite annused erinevad.

ac. Sü eesmärk oli hinnata insuliini vabanemist stimuleerivate ravimite efekti 2.tüüpi diabeedi ennetamisele või edasi lükkamisele ja ravimite kasutamisega seotud komplikatsioone glükoosi taluvuse häirega, mõõdukalt kõrge HbA1c inimestel. Kaasati 6 RCTd, 10 018 uuritava erinevates gruppides. Uuringutes võrreldi 2. või 3. generatsiooni sulfonüüluurea derivaate teiste veresuhkru taset alandavate ravimitega, elustiili sekkumiste või platseebo või mitte sekkumisega. Uuringute min kestus pidi olema 12 nädalat. 2. tüüpi diabeedi diagnoos ADA 1997 või 2010, WHO 1999, NDDG 1979 kriteeriumite alusel. Otsingud teostati kuni aprill 2016. placebo or no intervention, with a duration of 12 weeks or more these.

ad. Eriksson jt (2006) uuringus glipisiid 2,5mg/1x päevas vs. platseebo (sekkumine 6 kuud, jälgimisperiood 18 kuud); NANSY (2010) uuringus glimepiriid 1g/1x päevas vs. platseebo (5 aastat, keskmine jälgimisperiood 3,71 aastat)

ae. Randomiseerimise kohta info vähene, selektiivne andmete esitamine

af. Eriksson jt (2006) uuringus glipisiid 2,5mg/1x päevas vs. platseebo (sekkumine 6 kuud, jälgimisperiood 18 kuud); Osei jt (2004) uuringus glipisiid GITS 5mg/1x päevas vs. platseebo (sekkumine 24 kuud, jälgimisper 24 kuud); Page jt (1993) uuringus gliklasiid 40mg/2x päevas vs. platseebo (sekkumine 6 kuud, jälgimisper 7 kuud); Papoz jt (1978) glibenklamiid 2mg/2x päevas vs. platseebo (sekkumine 24 kuud, jälgimisper 24 kuud).

ag. Eriksson jt (2006) uuringus glipisiid 2,5mg/1x päevas vs. platseebo (sekkumine 6 kuud, jälgimisperiood 18 kuud); Page jt (1993) uuringus gliklasiid 40mg/2x päevas vs. platseebo (sekkumine 6 kuud, jälgimisper 7 kuud).

ah. Metaanalüüsi kaasati 32 RCTd, 12 RCTs käsitlesid ainult elustiili muutmise efektiivsust (uuringud, kus oli kombineeritud dieet, treening ja tervislike elustiili õpetus, jäeti välja), 14 RCTd võrdlesid ainult ravimeid (9 diabeediravimeid, 2 statiini, 1 ülekaalulisuse raviks kasutatava ravimit, 1 kõrgvererõhktõve ravimit ja 1 steroidi), 5 RCTd võrdlesid elustiili muutust ja ravimit, 1 RTC kahe ravimi kombinatsiooni.

ai. Erineva suuruse ja omadustega valimid, erineva kestusega uuringud, erinevad ravimid ja annused.

aj. Network meta-analysis kasutab kaudseid tehnoloogiate võrdemist, et võimalikult laiahaardeliselt hinnata ja järjestada kõik uuritavas tõendusmaterjalid kasutatud sekkumised.

ak. Glükoositaluvuse häirega patsiendid. 8 uuritavat sai metformiini (500mgx2 päevas), 8 uuritavat sai linagliptiini 5mg hommikul ja 500mg platseebot öhtul. Iisaks mõlemale grupile toitumis- ja treeningu soovitus. Kestus 3 kuud. Kahe grupi vahel ei olnud olulisi erinevusi kliinilisel seisundi ega laboratoorsete analüüside tulemuste osas.

al. Väike valim, lühike uuringu kestus, madal metformiini annus. Tulemused ei ole üldistatavad.

am. RCT eesmärk hinnata pioglitasoni efekti diabeedi ennetamisel hiljutise isheemilise insuldi või TIA läbi põdenud patsientidel, kes olid kaasatud Insulin Resistance Intervention after Stroke (IRIS) uuringusse. 3876 hiljutise isheemilise insuldi või TIAga, paastuglükoosiga (FPG) <126 mg/dL, ja insuliinresistentusega. Kaks uuringuruppi: pioglitasoni (alguses 15 mg päevas, kui ei ilmnenud uusi sümptomeid nagu tursed, hingamisraskused, suur kehakaalu tõus, suurendati annust neljandal uuringunädalal kuni 30 mg päevas ning 8. uuringunädalal kuni 45 mg päevas) saanud uuritavad (n=1939) või samades kogustes platseebot saanud uuritavad (n=1937). Uuritavate gruppide vahel algsel hindamisel erinevusi ei olnud. 179 uuringukeskust, uuringu kestus 5 aastat.

an. Uuritavate jälgimiseks kasutatud meetodite muudeit uuringu ajal. Ravimite korrektse võtmisega esines probleeme.

Viited

- 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.
- Pan, X.R., Li, G.W., Hu, Y.H., Wang, J.X., Yang, W.Y., An, Z.X., al., et. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. Diabetes Care; 1997.
- Knowler, W.C., Barrett-Connor, E., Fowler, S.E., Hamman, R.F., Lachin, J.M., Walker, E.A., al., et. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. New England Journal of Medicine; 2002.
- Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J.G., Valle, T.T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., al., et. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. New England Journal of Medicine; 2001.
- Penn, L., White, M., Oldroyd, J., Walker, M., Alberti, K.G., Mathers, J.C.. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. BMC Public Health; 2009.
- Vitolins, M.Z., Isom, S.P., Blackwell, C.S., Kernodle, D., Sydel, J.M., Pedley, C.F., al., et. The healthy living partnerships to prevent diabetes and the diabetes prevention program: a comparison of year 1 and 2 intervention results. Translational Behavioral Medicine ; 2016.
- Ramachandran, A., Snehalatha, C., Mary, S., Mukesh, B., Bhaskar, A.D., Vijay, V.. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia; 2006.
- Sakane, N., Sato, J., Tsushita, K., Tsujii, S., Kotani, K., Tsuzaki, K., al., et. Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting: three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. BMC Public Health; 2011.
- Kosaka, K., Noda, M., Kuzuya, T.. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Research and Clinical Practice; 2005.
- Oldroyd, J.C., Unwin, N.C., White, M., Mathers, J.C., Alberti, K.G.M.M.. Randomised controlled trial evaluating lifestyle interventions in people with impaired glucose tolerance. Diabetes Research and Clinical Practice ; 2006.
- Bhopal, R.S., Douglas, A., Wallia, S., Forbes, J.F., Lean, M.E., Gill, J.M., al., et. Effect of a lifestyle intervention on weight change in South Asian individuals in the UK at high risk of type 2 diabetes: a family-cluster randomised controlled trial. Lancet. Diabetes & Endocrinology ; 2014.
- Mensink, M., Blaak, E.E., Corpeleijn, E., Saris, W.H., De Bruin, T.W., Feskens, E.J.. Lifestyle intervention according to general recommendation improves glucose tolerance. Obesity Research; 2003.
- Hellgren, M.I., Jansson, P.A., Wedel, H., Lindblad, U.. A lifestyle intervention in primary care prevents deterioration of insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: a randomised controlled trial. Scandinavian Journal of Public Health; 2016.
- 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.

15. 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.
16. Chen, C., Ye, Z.P., Xie, M., Xu, X.Y.. Intervene effect of Shenqi Jiangtang Capsule on type 2 diabetes developed from low glucose tolerance [参芪降糖胶囊在糖耐量低减人群向2型糖尿病发展中的干预作用]. . Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology ; 2009.
17. Jin, G.X., Wang, Y.M.. Changes in insulin resistance and islet beta cell function in patients with impaired fasting glucose after intervention [空腹血糖受损人群干预后胰岛素抵抗与胰岛细胞功能的改变]. . Journal of Bengbu Medical College [#####]; 2009.
18. Li, C.L., Pan, C.Y., Lu, J.M.. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. . Diabetic Medicine; 1999.
19. Lu, J.M., Pan, C.Y., Tian, H. Li C.L., Yang, G.Q., Zhang, X.L., al., et. Intervention of metformin and dietary fiber in the development of type 2 diabetes in people with low glucose tolerance. [二甲双胍和膳食纤维在糖耐量低减人群向2型糖尿病发展中的干预作用]. Chinese Journal of Diabetes [#####]; 2002.
20. Ji, X.Z., Guan, C.R., Du, X.M., Chen, R.Q.. Effects of metformin on serum c-reactive protein and insulin sensitivity index in prediabetic patients [二甲双胍对糖尿病前期患者血清C反应蛋白及胰岛素敏感指数的影响]. . Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics [#####]; 2011.
21. Lu, Y.M.. Effects comparison between pre-diabetes lifestyle intervention and drug intervention [糖尿病前期生活方式干预与药物干预的效果比较]. . Zhengzhou University Master Thesis. Zhengzhou University.; 2010.
22. O'Brien, M.J., Perez, A., Scanlan, A.B., Alos, V.A., Whitaker, R.C., Foster, G.D., al., et. PREVENT-DM comparative effectiveness trial of lifestyle intervention and metformin. . American Journal of Preventive Medicine; 2017.
23. Wang, B.L., Zhang, L.L.. Clinical observation of metformin in the treatment of prediabetes [二甲双胍治疗糖尿病前期的临床观察]. . Collected papers of the 7th endocrine academic conference of Shanxi Medical Association [山西省医学会第七届内分泌学术会议论文集]. Tai Yuan [太原]: Shanxi Medical Association [山西省医学会]; 2009.
24. Zeng, Z.H., Cai, F., Qiu, J.F., Liu, Y.Q., Zhou, W.Z., Weng, L.H.. Observation on the clinical effect of different intervention methods in patients with impaired glucose regulation [糖调节受损人群不同干预方法的临床效果观察]. . Health Research [####]; 2013.
25. Fang, Y.S., Li, T.Y., Chen, S.Y.. Effect of medicine and non-medicine intervention on the outcomes of patients with impaired glucose tolerance: 5-year follow-up [药物与非药物干预对糖耐量减低者结局的影响：5年随访]. . Chinese Journal of Clinical Rehabilitation; 1999.
26. Alfawaz, H.A., Wani, K., Alnaami, A.M., Al-Saleh, Y., Aljohani, N.J., Al-Attas, O.S., al., et. Effects of different dietary and lifestyle modification therapies on metabolic syndrome in prediabetic Arab patients: a 12-month longitudinal study. . Nutrients; 2018.
27. Fontbonne, A., Charles, M.A., Juhán-Vague, I., Bard, J.M., Andre, P., Isnard, F., al., et. Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies: a post-hoc analysis of the BIGPRO1 trial. . Diabetes & Metabolism; 2009.
28. Papoz, L., Job, D., Eschwege, E., Aboulker, J.P., Cubeau, J., Pequignot, G., al., et. Effect of oral hypoglycaemic drugs on glucose tolerance and insulin secretion in borderline diabetic patients. . Diabetologia; 1978.
29. Li, J.J., Tao, D.B., Zhang, X.H., Yin, G.Z., Chen, X.Y.. Intervention of participants with composite impaired glucose regulation and obesity by Metformin [二甲双胍对肥胖合并混合糖调节受损的干预研究]. . Central China Medical Journal [#####]; 2009.
30. Maji, D., Roy, R.U., Das, S.. Prevention of type 2 diabetes in the prediabetic population. . Journal of the Indian Medical Association ; 2005.
31. Zhao, X.Y., Sun, J.Z.. Clinical observation of metformin in the treatment of obesity with prediabetes (46 cases report attached) [二甲双胍治疗肥胖合并糖尿病前期的临床观察(附46例报告)]. . Journal of Hubei University of Science and Technology (Medical Sciences) [#####(###)]; 2013.
32. 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.
33. Eriksson, J.G., Lehtovirta, M., Ehrnstrom, B., Salmela, S., Groop, L.. Long-term beneficial effects of glipizide treatment on glucose tolerance in subjects with impaired glucose tolerance.. Journal of Internal Medicine; 2006.
34. Lindblad, U., Lindberg, G., Mansson, N.O., Ranstam, J., Tyrborg, M., Jansson, S., al., et. Can sulphonylurea addition to lifestyle changes help to delay diabetes development in subjects with impaired fasting glucose? The NepiANTidiabetes Study (NANSY). . Diabetes, Obesity & Metabolism; 2011.
35. Osei, K., Rhinesmith, S., Gaillard, T., Schuster, D.. Beneficial metabolic effects of chronic glipizide in obese African Americans with impaired glucose tolerance: implications for primary prevention of type 2 diabetes. . Metabolism: Clinical and Experimental ; 2004.
36. Page, R.C., Harnden, K.E., Walravens, N.K., Onslow, C., Sutton, P., Levy, J.C., al., et. 'Healthy living' and sulphonylurea therapy have different effects on glucose tolerance and risk factors for vascular disease in subjects with impaired glucose tolerance. . The Quarterly Journal of Medicine ; 1993.
37. 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.
38. 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.
39. 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.