

KÜSIMUS

Kas kasutada lisaks veresuhkrut korrigeerivale ravile toidulisandeid või mitte kõigil diabeetilise jalahaigusega inimestel, et saada parem ravitulemus?

SIHTRÜHM:	kõigil diabeetilise jalahaigusega inimestel, et saada parem ravitulemus
SEKKUMINE:	lisaks veresuhkrut korrigeerivale ravile toidulisandeid
VÕRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Haavandi paranemine; Diabeetilise polüneuropaatia sümptomid; Diabeetilise polüneuropaatia tunnused hinnatuna EMG alusel; D-vitamiini tase; Magneesiumi tase; Seleni tase; D-vitamiini defitsiidi esinemine
KONTEKST:	
VAATENURK:	
TAUST:	Diabeetikud kasutavad palju käsimüügis olevaid toidulisandeid (iseäranis lipoehapet ja benfotiamiini) ning seetõttu on oluline välja selgitada, kas kõikidele diabeetilise jalahaigusega inimestele peaks parema ravitulemuse saamiseks veresuhkrut korrigeerivale ravile soovitada lisaks ka toidulisandite võtmist või mitte.
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Töörühmale teadaolevalt kasutavad diabeetikud palju käsimüügis olevaid toidulisandeid, iseäranis lipoehapet ja benfotiamiini. Kliinilise küsimusega soovib töörühm teada, <u>kas kõikidele diabeetilise jalahaigusega inimestele tuleks toidulisandeid soovitada, et jalahaavandit ennetada või ravida</u>. Samuti huvitab töörühma, kas on teada mingid diabeetilise jalahaigusega patsientide rühmad, kes toidulisandite kasutamisest rohkem kasu saaksid kui teised. <u>Töörühmale huvipakkuvad tulemusnäitajad:</u> esmane diabeetiline jalahaavand, korduv diabeetiline jalahaavand, tervisega seotud elukvaliteet, ravisoostumus, kulud, kõrvaltoimed, haavandivaba elulemus, haavandi paranemine, haavandi raskusaste (sügavus, isheemia või infektsioon)	

	<u>Olemasolevate ravijuhendite soovitused:</u> 1) Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update) (1) "Ärge kasutage lisaks standardravile jalahaavandi paranemise soodustamiseks vitamiine ja mineraalaineid". (tugev soovitus, madal tõendatuse aste) Ravijuhendis on viitatud süstemaatilisele ülevaatele Chen et al 2023, kuid antud ülevaade ei ole andmebaasidest kättesaadav (ei ole veel avaldatud) (2). Ravijuhendis viitatud asjakohased üksikuuringud (3, 4, 5) on aga kaasatud allpool tõendusmaterjal hulka. 2) Australian guideline on wound healing interventions to enhance healing of foot ulcers 2022 (6) Soovitus on IWDF 2023. aasta ravijuhendis antud soovituse alusel kohandatud ning ravijuhendis ei soovitata diabeetilise jalahaavandiga patsientide puhul kasutada sekkumisi toitumusliku staatuse korrigeerimiseks (sh. valgu, vitamiinide ja mineraalainete manustamist) jalahaavandi paranemise soodustamiseks. Samas soovitatakse patsientide toitumuslikku staatust hinnata ning igapäevane adekvaatne toitumine võiks olla standardravi osa (nõrk soovitus, madal tõendatuse aste).	
--	---	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
- o Tühine ● Väike - o keskmine - o Suur - o Varieerub - o Ei oska öelda	Antud kliinilisele küsimusele vastamiseks koostati sekretariaadi poolt tõendusmaterjali lisaotsing. Sekkumise soovitud mõju ehk erinevate toidulisandite kasutamise efektiivsust diabeetilise jalahaavandi ennetamisele või paranemisele ning ka mõjust diabeetilisele polüneuropaatialle; lisaks ka vitamiinide, mineraalainete defitsiidi ning diabeetilise jalahaavandi ja polüneuropaatia esinemise vahelisi seoseid on hinnatud mitmetes uuringutes. Vitamiinide ja mineraalainete defitsiidi ning diabeetilise jalahaavandi või polüneuropaatia vahelised seosed 1. Li et al 2023 metaanalüüsi alusel hinnati D-vitamiini defitsiidi ja diabeetilise jalahaavandi esinemise vahelisi seoseid (11). Ülevaatesse kaasati 15 RCT-d ning kokku 2648 diabeetikut, kelle seas 1413 oli diabeetiline jalahaavand ning 1235 inimesel haavandit ei esinenud. Uuringutes oli valimi suuruseks 51-429 inimest. <u>Kokkuvõttes selgus metaanalüüsi tulemustest (10 uuringu alusel), et diabeetilise jalahaavandiga uuritavate seas oli statistiliselt olulisel määral rohkem D-vitamiini defitsiidiga inimesi võrreldes uuritavatega, kellel jalahaavandit ei esinenud: OR 2.27; 95% (CI 1.63 kuni 3.16), P<0.001, I²=61% (sh. jalahaavandiga inimesi kokku 1170, nende seas juhte 769 ning jalahaavandita inimesi 1024, kelle seas juhte 487).</u>	

	Kokkuvõttes on <u>tõendatuse aste madal</u> suure nihke riski ja tõenduse kaudsuse tõttu. Lisaks leiti analüüsist, et <u>diabeetilise jalahaavandiga uuritavatel</u> (n=1413) oli statistiliselt olulisel määral <u>madalam D-vitamiini tase</u> kui ilma jalahaavandite diabeetikutel (n=1235): MD -7.14; 95% CI [-8.83 kuni -5.44], P<0.001, I²=85%. <u>Kokkuvõttes on tõendatuse aste taaskord madal</u> tõenduse ebakõla ja kaudsuse tõttu. 2. Kurian et al 2023 süstemaatilises ülevaates (kokku 9 RCT ja 28 jälgimisuuringut, millest 12 ristiläbilõikelised, 7 kohort- ning 9 juhtkontrolluuringut) hinnati metaanalüüsi alusel (kaasati kokku 30 uuringut) mitmete mikrotaitainete madala taseme ja diabeetilise jalahaavandi vahelisi seoseid (12). Kokkuvõttes leiti metaanalüüsist 5 uuringu alusel, et <u>diabeetilise jalahaavandiga patsientidel</u> (n=252) oli <u>tervete kontrollgruppi kuuluvate uuritavatega</u> (n=215) võrreldes statistiliselt olulisel määral madalam D-vitamiini tase: MD -10.82 ng/ml, 95% CI (-20.47 kuni -1.16), p=0.03, I²=96%; lisaks oli 2 uuringu alusel diabeetilise jalahaavandiga patsientidel (n=99) võrreldes tervete inimestega (n=149) ka magneesiumi tase oluliselt madalam: MD -0.45 mg/dL, 95% CI (-0.78 kuni -0.12), p=0.008, I²=96%; samuti leiti 2 uuringu alusel diabeetilise jalahaavandiga uuritavate seas (n=120) oluliselt madalam seleeni tase kui tervetel inimestel (n=100): MD -0.33 µmol/L, 95% CI (-0.34 kuni -0.32); p<0.00001, I²=0%. Tsingi puhul ei leitud 3 uuringu alusel statistiliselt olulist erinevust diabeetilise jalahaavandiga uuritavate (n=139) ja tervete inimeste vahel (n=170): MD 7.62, 95% CI (-18.31 kuni 33.56); p=0.56, I²=98%. Vase puhul samuti ei leitud 2 uuringu alusel statistiliselt olulist erinevust diabeetilise jalahaavandiga uuritavate (n=120) ja tervete inimeste vahel (n=150): MD 5.52, 95% CI (-13.40 kuni 24.45); p=0.57, I²=97%. Lisaks ka C-vitamiini puhul samuti ei leitud 2 uuringu alusel statistiliselt olulist erinevust diabeetilise jalahaavandiga uuritavatel (n=120) ja tervete inimeste vahel (n=100): MD -4.38, 95% CI (-9.47 kuni 0.71); p=0.09, I²=99%. Lisaks võrreldi 13 uuringus <u>diabeetilise jalahaavandiga inimesi diabeetikutega, kellel jalahaavandit ei esinenud</u>, ning kokkuvõttes leiti, et jalahaavandiga diabeetikute seas (n= 1136) oli võrreldes haavandita diabeetikutega (n=5059) statistiliselt olulisel määral madalam D-vitamiini tase: MD -5.41 ng/ml, 95% CI (-8.06 kuni -2.76); p<0.0001, I²=92%; samuti leidis 4 uuringus, et jalahaavandiga diabeetikutel (n=164) oli võrreldes haavandita diabeetikutega (n=197) olulisel määral madalam magneesiumi tase: MD -0.20 mg/dL, 95% CI (-0.25 kuni -0.15); p<0.00001, I²=0%. Kaltsiumi puhul ei leitud 2 uuringu alusel statistiliselt olulist erinevust jalahaavandiga (n=106) ja haavandita diabeetikute (n=204) vahel: MD -0.17, 95% CI (-0.60 kuni 0.26); p=0.43, I²=92%. Vase puhul ei leitud samuti 2 uuringu alusel statistiliselt olulist erinevust jalahaavandiga (n=82) ning haavandita diabeetikute (n=82) vahel: MD -49.53, 95% CI (-104.74 kuni 5.68); p=0.08, I²=94%. Tsingi puhul ei leitud samuti 3 uuringu alusel olulist erinevust jalahaavandiga (n=101) ning haavandita diabeetikute (n=102) vahel: MD -6.18, 95% CI (-44.20 kuni 31.85); p=0.75, I²=98%. <u>Kokkuvõttes on antud metaanalüüsi tõendusmaterjali tõendatuse aste väga madal</u> (tõenduse ebatäpsuse, kaudsuse ja ebakindluse tõttu). 3. Yammine et al 2022 süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis hinnati D-vitamiini taseme ja diabeetilise neuropaatia vahelisi seoseid (13). Ülevaatesse kaasati kokku 26 uuringut (juhtkontroll- ja ristiläbilõikelised	
--	---	--

uuringud) 6277 osalejaga, kellest 2218 oli diabeetikud diabeetilise polüneuropaatiaga ning 2959 olid diabeetikud ilma polüneuropaatiata ja 406 oli terved inimesed.

Kokkuvõttes selgus metaanalüüsi tulemustest (kaasati 25 uuringut), et polüneuropaatiaga diabeetikutel oli statistiliselt olulisel määral madalam D-vitamiini tase võrreldes polüneuropaatiata diabeetikutega: SMD -0.92, 95% CI (-1.18 kuni -0.65), $p < 0.0001$, $I^2 = 93\%$.

Lisaks leiti 4 uuringu alusel (kokku 1405 diabeetikut polüneuropaatiaga ja ilma), et D-vitamiini defitsiidi esinemine polüneuropaatiaga diabeetikute seas oli statistiliselt olulisel määral suurem: *yielded pooled OR* 1.84, 95% CI (1.46 kuni 2.33), $p < 0.0001$, $I^2 = 91\%$ ning 2.9, 95% CI (1.10 kuni 7.52), $p = 0.03$, $I^2 = 91\%$ (vastavalt *fixed-effect* ja *random-effect* mudelite puhul).

Kokkuvõttes on antud metaanalüüsi tõendusmaterjali tõendatuse aste väga madal (tõenduse ebatäpsuse, kaudsuse ja ebakindluse tõttu).

Toidulisandite mõju jalahaavandi paranemisele

1. **Kinesya et al 2023** süstemaatilisse ülevaatesse kaasati kokku 4 randomiseeritud kontrollitud uuringut 197 uuritavaga (14).

Ülevaate alusel koostati metaanalüüs, milles kahes uuringus (3, 15) hinnati ka **D-vitamiini manustamise mõju diabeetilise jalahaavandi paranemisele**, tulemusnäitajaks jalahaavandi paranemine (hinnatud pindala). Mõlema uuringu puhul oli nii sekkumis- kui ka kontrollgrupis kokku 30 uuritavat, kellel esines D-vitamiini defitsiit (kaks gruppi omavahel D-vitamiini baastaseme osas olulisel määral ei erinenud). Sekkumisgrupi uuritavatele manustati D-vitamiini 12 nädala jooksul. Kamble et al 2020 uuringus manustati D-vitamiini 60 000TÜ iganädalaselt ning Razzaghi et al 2017 uuringus 50 000TÜ üle nädala ning kontrollgrupi uuritavad said platseebot. Uuritavate seas oli esialgne jalahaavandi raskusaste Kamble et al uuringus I/III ning Razzaghi et al uuringus III.

Kokkuvõttes selgus analüüsist, et sekkumisgrupi uuritavate seas oli **12-nädalase D-vitamiini manustamise järgselt diabeetilise jalahaavandi pindala statistiliselt olulisel määral vähenenud** võrreldes kontrollgrupiga: MD -2.70, 95% CI (-2.90 kuni -2.50), $p < 0.001$; $I^2 = 36\%$. Kokkuvõttes on tõendatuse aste madal (suure ebatäpsuse ja nihke riski tõttu).

Lisaks kaasati Kinesya et al 2023 ülevaates ka 1 RCT (16), milles **võrreldi ühekordse kõrge ja madala doosi D-vitamiini manustamise mõju jalahaavandi paranemisel** (manustati ühekordselt i/m 300 000TÜ vs 150 000TÜ). Uuringus osales kokku 47 inimest (väiksema doosi grupis 23 inimest, suurema doosi grupis 24), kellel oli diabeetiline jalahaavand (Wagner ≤ 2) ning esines D-vitamiini defitsiit. Uuringu alguses kaks gruppi omavahel statistiliselt olulisel määral ei erinenud.

Kokkuvõttes leiti uuringust, et 4 nädala möödudes D-vitamiini i/m manustamise järgselt haavandi pindala vähenes mõlemas grupis statistiliselt olulisel määral ($p < 0.01$), kuid kahe grupi vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust: kõrgema doosi puhul haavandi suurus vähenes $2.8 \pm 1.0\text{cm}$ ning madalama doosi puhul $2.3 \pm 0.6\text{cm}$.

Kokkuvõttes on tõendatuse aste madal (väga suure ebatäpsuse tõttu).

2. **Moore et al 2020** süstemaatilisse ülevaatesse kaasati kokku 9 uuringut (N=629), kuid metanalüüsi nende põhjal ei teostatud (17). Antud ülevaatesse kaasati üks RCT (18), mis hindas **250mg magneesiumoksiidi igapäevase manustamise mõju diabeetilise jalahaavandi paranemisele**. Tulemusnäitajaks oli haavandi paranemine (hinnati pikkust, sügavust ja laiust). Uuringus osales kokku 70 inimest. Kaasati 3 astme diabeetilise jalahaavandiga patsiendid (Wagner-Meggitti kriteeriumite alusel). Võrdlusgrupile manustati platseebot. Jälgimisperioodiks oli 12 nädalat.

Uuringu tulemuste alusel leiti, et keskmine haavandi pikkus vähenes sekkumisgrupis -1.8 ± 2.0 ning platseebogrupis -0.9 ± 1.1 ; MD -0.90 , 95% CI $(-1.66 \text{ kuni } -0.14)$; keskmine haavandi sügavus vähenes vastavalt -0.8 ± 0.8 ning -0.3 ± 0.5 ; MD -0.50 , 95% CI $(-0.81 \text{ kuni } -0.19)$; keskmine haavandi laius vähenes vastavalt -1.6 ± 2.0 ning -0.8 ± 0.9 ; MD -0.80 , 95% CI $(-1.53 \text{ kuni } -0.07)$.

Kokkuvõttes jääb ebaselgeks, kas 250mg magneesiumoksiidi manustamine suurendab absoluutset muutust haavandi parameetrites, kuna tõendatuse aste on väga madal (tõendatuse kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu).

Lisaks kaasati antud süstemaatilisse ülevaatesse üks RCT (5), mis hindas **1000mg oomega-3 rasvhapete igapäevase manustamise mõju** (linaseemneõli manustamine 2 korda päevas) **diabeetilise jalahaavandi paranemisele**. Uuringus osales kokku 60 inimest. Kaasati 3 astme diabeetilise jalahaavandiga patsiendid (Wagner-Meggitti kriteeriumite alusel), sügava tselluliidiga jalahaavandid ning normaalsete distaalsete pulssidega patsiendid. Tulemusnäitajateks oli haavandi pikkus, sügavus ja laius. Võrdlusgrupile manustati platseebot. Jälgimisperioodiks oli 12 nädalat.

Uuringu tulemuste alusel leiti, et keskmine haavandi pikkus vähenes sekkumisgrupis -2.1 ± 2.3 ning platseebogrupis -1.0 ± 1.1 ; MD -1.00 , 95% CI $(-1.91 \text{ kuni } -0.09)$; keskmine haavandi sügavus vähenes vastavalt -0.80 ± 0.60 ning -0.50 ± 0.50 ; MD -0.30 , 95% CI $(-0.58 \text{ kuni } -0.02)$; keskmine haavandi laius vähenes vastavalt -1.8 ± 1.7 ning -1.0 ± 1.0 ; MD -0.80 , 95% CI $(-1.51 \text{ kuni } -0.09)$.

Kokkuvõttes jääb taaskord ebaselgeks, kas 1000mg oomega-3 rasvhapete manustamine suurendab absoluutset muutust haavandi parameetrites, kuna tõendatuse aste on väga madal (tõenduse kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu).

Lisaks kaasati antud süstemaatilisse ülevaatesse üks RCT (19), mis hindas **220mg tsinksulfaadi** (sisaldades 50mg puhast tsinki) **igapäevase manustamise mõju diabeetilise jalahaavandi paranemisele**. Uuringus osales kokku 60 inimest. Kaasati 3 astme diabeetilise jalahaavandiga patsiendid (Wagner-Meggitti kriteeriumite alusel). Võrdlusgrupile manustati platseebot. Jälgimisperioodiks oli 12 nädalat. Tulemusnäitajateks oli haavandi paranemine (hinnati pikkust, sügavust ja laiust).

Uuringu tulemust alusel leiti, et keskmine haavandi pikkus vähenes -1.5 ± 0.7 sekkumisgrupis ning -0.9 ± 1.2 platseebogrupis; MD -0.60 , 95% CI $(-1.10 \text{ kuni } -0.10)$; keskmine haavandi sügavus vähenes vastavalt -0.8 ± 0.6 ning -0.3 ± 1.0 ; MD -0.50 , 95% CI $(-0.92 \text{ kuni } -0.08)$; keskmine haavandi laius vähenes vastavalt -1.4 ± 0.8 ning -0.8 ± 1.0 ; MD -0.60 , 95% CI $(-1.06 \text{ kuni } -0.14)$.

Kokkuvõttes jääb taaskord ebaselgeks, kas 220mg tsinkoksiidi manustamine suurendab absoluutset muutust haavandi parameetrites, kuna tõendatuse aste on väga madal (tõenduse kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu).

3. **Apergi et al 2023** süstemaatilises ülevaates (20) on välja toodud üks RCT (4), milles hinnati **probiootikumide igapäevase manustamise mõju diabeetilise jalahaavandi paranemisele**. Uuringus osales kokku 60 inimest. Sekkumisgrupi uuritaval (n=30) esines uuringu alguses 3. astme jalahaavand (Wagner-Meggitti kriteeriumite alusel) ning neile manustati 12 nädala jooksul probiootikume (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum* - 1 kapsel, mis sisaldas igaüht 2×10⁹ CFU/g) ning kontrollgrupi uuritavad (n=30) said platseebot.

Kokkuvõttes selgus uuringust, et sekkumisgrupi uuritavate hulgas vähenes 12 nädala möödudes platseebogrupiga võrreldes diabeetilise jalahaavandi pikkus, laius ja sügavus statistiliselt olulisel määral: pikkus -1.3 ± 0.9 vs. -0.8 ± 0.7 cm, $p=0.01$; -1.1 ± 0.7 vs. -0.7 ± 0.7 cm, $p=0.02$; sügavus -0.5 ± 0.3 vs. -0.3 ± 0.3 cm, $p=0.02$.

Kokkuvõttes on tõendatuse aste väga madal (nihke riski, tõenduse ebatäpsuse ja kaudsuse tõttu).

Toidulisandite mõju diabeetilisele polüneuropaatialle

1. **Farah et al 2022** süstemaatilises ülevaates hinnati **B-vitamiini manustamise mõju** diabeetilisele polüneuropaatialle (7). Ülevaatesse kaasati 14 RCT-d, milles oli kokku 997 uuritavat (540 sekkumisgruppides ja 457 kontrollgruppides). Ülevaatesse kaasatud uuringute valim oli väike (9-10 inimest). Uuringutes manustati sekkumisena erinevaid B-grupi vitamiine (erinevates annustes). 12 uuringus said kontrollgrupi uuritavad platseebot, ühes uuringus anti lisaks mõlema grupi uuritavatele veel ka mitmeid mineraalaineid ning ühes uuringus võrreldi hoopiski erinevas doosis vitamiinide manustamist.

Tulemusnäitajatenä hinnati diabeetilise polüneuropaatia kliinilisi sümptomeid (sh. valu, düsesteesia, tuimus, vibratsioon või mistahes valideeritud kliiniline skoor) ning lisaks sensoorse ja motoorse EMG tulemusi.

Metaanalüüsi alusel olid järgmised tulemused statistiliselt olulised (*forest ploti* alusel):

1) **Somatosensorsete tulemusnäitajate paranemine** (hinnatud valu ja düsesteesia esinemist 4 uuringus: Abbas et al 1997, Duque et al 1997, Levin et al 1981, Shindo et al 1994; jälgimisperioodi ei ole välja toodud enamikel uuringutel, kuid Levin et al 1981 uuringus 3 kuud):

- valu korral oli *pooled* OR 3.1, 95% CI (1.197 kuni 8.089), p=0.03, I²=54.3%;

- düsesteesia korral *pooled* OR 3.04 95% CI (1.556 kuni 5.937), $p=0.001$, $I^2=78\%$;

- valu ja düsesteesia kombineeritud *fixed* OR 3.11 95% CI (1.20 kuni 8.09).

2) **Elektrofüsioloogiliste tulemusnäitajate paranemine** (hinnatud EMG alusel 2 uuringus: Fraser et al 2012, Motthaghi et al 2019; jälgimisperiood 16 nädalat-24 kuud)

- suraalnärvi amplituudi muutuse puhul *weighted difference* 0.37, 95% CI (0.034 kuni 0.709); $p=0.031$, I2 ei ole rakendatav (muutus sekkumise kasuks);

- suraalnärvi kiiruse (*velocity*) puhul *weighted difference* 0.571, 95% CI (0.310 kuni 0.831); $p < 0.0001$, $I^2 = 24,6\%$ (muutus sekkumise kasuks).

Kokkuvõttes saab antud ülevaate tulemuste alusel öelda, et B-vitamiini manustamine parandas statistiliselt olulisel määral diabeetilise polüneuropaatia sümptomeid ja tunnuseid, kuid tõendatuse aste oli väga madal (sümptomite osas kõrge nihke risk, tõenduse ebakõla ja ebatäpsus) kuni mõõduka (tunnuste osas EMG alusel tõenduse ebatäpsuse tõttu).

2. Yammin et al 2020 süstemaatilisesse ülevaatesse kaasati kokku 4 RTC-d (N=364) (8).

Ülevaates hinnati kahes uuringus (Lee ja Chen et al 2008 ja Basit et al 2016) D-vitamiini manustamise mõju diabeetilise polüneuropaatia sümptomite esinemisele McGilli valuküsimustiku (MPQ) abil.

Lee ja Chen et al 2008 ning Basit et al 2016 näol on tegemist vastavalt prospektiivse jälgimisuuringu (n=51) ja prospektiivse kliinilise uuringuga (n=143)). Uuringutes oli jälgimisperioodiks vastalt 12 ja 20 nädalat. Lee ja Chen et al 2008 uuringus sai sekkumisgrupi uuritavad kokku 1 730 000 TÜ D-vitamiini (2059 suukaudset doosi 12 päeval) ning Basit et al 2016 uuringus 600 000 TÜ (üks doos i/m), võrdlusgrupp sai platseebot.

Kokkuvõttes selgus nende kahe uuringu alusel koostatud metaanalüüsi tulemustest, et sekkumisgrupis oli jälgimisperioodi lõpuks valuküsimustiku skoor statistiliselt olulisel määral madalam kui võrdlusgrupis: keskmised sekkumisele eelnevad ja järgsed MPQ skoorid vastavalt 26.65 ± 7.7 ja 12.95 ± 9.1 , *pooled effect size* 1.14, 95% CI (1.222 kuni 1.672), $p < 0.0001$ (tulemus sekkumisgrupi kasuks). Kokkuvõttes on tõendatuse aste väga madal suure ebatäpsuse tõttu.

Ülevaatesse kaasatud pool-randomiseeritud kontrollitud uuringus **Shehab et al 2015** (sekkumisgrupis 112 inimest, platseebogrupis 55; keskmine D-vitamiini kogudoos 400 000 TÜ, sekkumisgrupi uuritavad said kokku 50 000 kapslit korra nädalas; jälgimisperiood 8 nädalat) selgus lisaks, et neuropaatia sümptomite skoori (Neuropathy Symptom Score) langus oli sekkumisgrupis statistiliselt olulisel määral suurem kui platseebogrupis: 1.49 ± 1.37 vs. 0.20 ± 0.59 , $p < 0.001$ (9). Kokkuvõttes oli tõendatuse aste madal (suure nihke riski ja ebatäpsuse tõttu).

3. Hsieh RY et al 2023 metaanalüüsi kaasati kokku 10 RCT-d (N=1242) (10), milles hinnati alfa-lipoehappe (ALA) manustamise mõju diabeetilise sensorimotoorse perifeerse neuropaatia korral. Sekkumisgrupi uuritavatele manustati uuringutes erinevas doosis suukaudselt alfa-lipoehapet (7 uuringus 600mg/päevas, 4 uuringus 1200mg/päevas ning 3 uuringus 1800mg/päevas). Võrdlusgrupi uuritavad said platseebot. Uuringute valim oli väike, varieerudes 20 kuni 454 inimeseni. Jälgimisperiood oli uuringutes varieeruv 3 kuni 104 nädalani.

Antud süstemaatilise ülevaate esmaseks tulemusnäitajaks oli TSS ehk total symptoms score, mis võis jääda vahemikku 0 kuni 14,64 punkti. Kokkuvõttes selgus metaanalüüsi tulemustest 6 RCT alusel, et sekkumisgrupis oli TSS tulemus statistiliselt olulisel määral parem: MD -1.69; 95% CI (-1.57 kuni - 1.08), $p < 0.00001$, $I^2 = 93\%$. Alagruppide vaheline erinevus (ALA 600mg/päevas vs. 1200mg/päevas vs. 1800mg/päevas) ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0.57$). Jälgimisperiood oli uuringutes 3 kuni 104 nädalat.

Lisaks leiti metaanalüüsi kaasatud 2 RCT alusel, et NDS ehk neurological disability score (varieerudes 0-10 punktini) oli sekkumisgrupi uuritavate seas statistiliselt olulisel määral parem: MD -0.98; 95% CI (-1.29 kuni - 0.67); $p < 0.00001$, $I^2 = 98\%$.

	Ühes uuringus manustati ALA 1200mg/päevas ning teises 1800mg/päevas. Jälgimisperiood oli uuringutes 3 ja 24 nädalat. Samuti leiti metaanalüüsis 4 RCT alusel, et <u>üldine rahulolu</u> (st. hea või väga hea hinnang) oli sekkumisgrupi <u>uuritavate seas olulisel määral parem</u>: <i>pooled OR</i> vastavalt ALA 600mg/p (4 uuringus), 1200mg/p (2 uuringus) ja 1800mg/p (2 uuringus) gruppides 2.15, 95% CI (1.58 kuni 2.92); 3.2, 95% CI (1.33 kuni 7.71); 6.56, 95% CI (2.60 kuni 16.54); p=0.01, I²= 76,5% ning üldine OR 2.48, 95% CI (1.88 kuni 3.27), p<0.00001, I²=87%. Jälgimisperiood oli uuringutes 5 kuni 104 nädalat. <u>Kokkuvõttes oli antud metaanalüüsi tõendatuse aste madal</u> (suure ebakõla ja ebatäpsuse tõttu).	
--	---	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ Suur ○ keskmine ○ Väike ○ Tühine ○ Varieerub ● Ei oska öelda	Olemasolevas tõendusmaterjalis ei ole sekkumise soovimatut mõju hinnatud.	

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
● Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Tõendusmaterjali tõendatuse kindlus varieerub <u>väga madalast kuni mõõdukani</u>. <u>Tulemusnäitajate lõikes on tõendatuse aste järgmine:</u> 1) Haavandi paranemine (pindala cm²) <u>D-vitamiini</u> manustamisel - madal (suure nihke riski ja tõenduse ebatäpsuse tõttu); 2) Haavandi paranemine (suurus cm) 150 000TÜ vs 300 000TÜ <u>D-vitamiini</u> ühekordsel i/m manustamisel - madal (väga suure tõenduse ebatäpsuse tõttu); 3) Haavandi paranemine (pikkus, laius, sügavus) <u>250mg magneesiumoksiidi</u> igapäevasel manustamisel - väga madal (väga suure tõenduse kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu);	

	4) Haavandi paranemine (pikkus, laius, sügavus) <u>220mg tsinksulfaadi</u> igapäevasel manustamisel - väga madal (väga suure tõenduse kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu); 5) Haavandi paranemine (pikkus, laius, sügavus) <u>1000mg oomega-3 rasvhapete</u> igapäevaselt manustamisel - väga madal (väga suure tõenduse kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu); 6) Haavandi paranemine (pikkus, laius, sügavus) 1 kapsli <u>probiotikumide</u> igapäevasel manustamisel - väga madal (suure nihke riski ja tõenduse ebatäpsuse ning väga suure kaudsuse tõttu); 7) Diabeetilise polüneuropaatia korral valu esinemine <u>D-vitamiini</u> manustamisel (McGilli valuküsimustik) - väga madal (suure tõenduse ebatäpsuse tõttu); 8) Diabeetilise polüneuropaatia sümptomite esinemine <u>D-vitamiini</u> manustamisel (neuropaatia sümptomite skoor) - madal (suure nihke riski ja tõenduse ebatäpsuse tõttu); 9) Diabeetilise polüneuropaatia sümptomite esinemine <u>B-grupi vitamiini</u> manustamisel - väga madal (suure nihke riski, tõenduse ebakõla ja ebatäpsuse tõttu); 19) Diabeetilise polüneuropaatia tunnuste esinemine <u>B-grupi vitamiinide</u> manustamisel (hinnatuna EMG alusel) - mõõdukas (tõenduse ebatäpsuse tõttu); 20) Diabeetilise polüneuropaatia sümptomite esinemine ALA 600-1800mg igapäevasel manustamisel - madal (suure ebakõla ja ebatäpsuse tõttu). 21) D-vitamiini tase diabeetilise jalahaavandi korral võrreldes ilma haavandita diabeetikutega - väga madal kuni madal (suure tõenduse ebakõla ja kaudsuse tõttu); 22) Magneesiumi tase diabeetilise jalahaavandi korral võrreldes ilma haavandita diabeetikutega - väga madal (suure kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu); 23) D-vitamiini tase diabeetilise jalahaavandi korral võrreldes tervete inimestega - väga madal (suure tõenduse ebakõla, kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu); 24) Magneesiumi tase diabeetilise jalahaavandi korral võrreldes tervete inimestega - väga madal (suure tõenduse ebakõla, kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu); 25) Seeleni tase diabeetilise jalahaavandi korral võrreldes tervete inimestega - väga madal (suure tõenduse kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu); 26) D-vitamiini tase diabeetilise polüneuropaatia korral võrreldes polüneuropaatiata diabeetikutega - väga madal (suure tõenduse ebakõla, kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu); 27) D-vitamiini defitsiidi esinemine diabeetilise polüneuropaatia korral võrreldes polüneuropaatiata diabeetikutega - väga madal (suure tõenduse ebakõla, kaudsuse ja ebatäpsuse tõttu).	
--	---	--

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

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
☐ oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ● oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Väärtushinnanguid ei ole tõendusmaterjalis hinnatud.	

Mõjude tasakaal

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

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ● pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalis ei ole sekkumise soovimatut mõju hinnatud.	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
-----------	---------------------------	------------------------

☐ suur kulu ☒ keskmine kulu ☐ mitteamvestatav kulu ja sääst ☐ keskmine sääst ☐ suur sääst ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalis ei ole vajaminevaid ressursse hinnatud.	Seoses patsiendi toitumusliku staatuse hindamisega võib, aga ei pruugi suureneda analüüside määramine. Patsiendi kulu toidulisanditele. Kui soovitame tõendamata vajaduse korral mitte võtta, võib patsiendi kulu sootuks väheneda.
--	---	--

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlust ei ole tõendusmaterjalis hinnatud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Kulutõhusust ei ole tõendusmaterjalis hinnatud.	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	-------------------------

☐ vähendab võrdsust ☒ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☐ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tervisevõimaluste võrdsust ei ole tõendusmaterjalis hinnatud.	Toidulisandid on kallid, patsientidele soodustust ei ole. Patsiendid kipuvad ka omal käel tasulisi analüüse tegema.
--	---	---

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Sekkumise vastuvõetavust ei ole tõendusmaterjalis eraldi hinnatud, kuid võib eeldada, et sekkumine on ikkagi huvitatud osapooltele vastuvõetav.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Sekkumine on tõendusmaterjali alusel teostatav.	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmise	Suur		Varieerub	Ei oska öelda

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

JÄRELDUSED

Soovitus

Diabeetilise jalahaigusega patsiendil ärge soovitage kasutada toidulisandeid jalahaavandi paranemise soodustamiseks või polüneuropaatia sümptomite raviks.

Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

Diabeetilise jalahaigusega patsiendil hinnake toitumust ja rõhutage igapäevase tervisliku toitumise olulisust. (vt ravijuhend „2. tüüpi diabeedi mittefarmakoloogiline ravi“).

Praktiline soovitus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Chen, P, Vilorio, NC, Dhatariya, K. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update).Diabetes Metab Res Rev; 2023.
2. Chen, P, Vilorio, NC, Dhatariya, K. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review.Diabetes Metab Res Rev; 2023.
3. Kamble, A, Ambad, R, Padamwar, M. To study the effect of oral vitamin D supplements on wound healing in patient with diabetic foot ulcer and its effect on lipid metabolism.Int J Res Pharm Sci; 2020.
4. Mohseni, S, Bayani, M, Bahmani, F. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.Diabetes Metab Res Rev; 2018.
5. Soleimani, Z, Hashemdkht, F, Bahmani, F. Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial.Journal of Diabetes and its Complications; 2017.
6. Chen, P, Carville, K, Swanson, T. Australian guideline on wound healing interventions to enhance healing of foot ulcers: part of the 2021 Australian evidence-based guidelines for diabetes-related foot disease.J Foot Ankle Res; 2022.
7. Farah, S, Yammine, K. A systematic review on the efficacy of vitamin B supplementation on diabetic peripheral neuropathy.Nutr Rev; 2022.
8. Yammine, K, Wehbe, R, Assi, C. A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy.Clin Nutr; 2020.
9. Shehab, D, Al-Jarallah, K, Mojiminiyi, OA. Does vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in type 2 diabetes?.Diabet Med; 2012.
10. Hsieh RY, Huang, IC, Chen, C, et, al. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review.Nutrients; 2023.
11. Li, X, Kou, S, Chen, G. The relationship between vitamin D deficiency and diabetic foot ulcer: A meta-analysis.Int Wound J; 2023.
12. Kurian, SJ, Baral, T, Unnikrishnan, MK. The association between micronutrient levels and diabetic foot ulcer: A systematic review with meta-analysis.Front Endocrinol (Lausanne); 2023.
13. Yammine, K, Abi Kharma, J, Kaypekian, T. Is diabetic neuropathy associated with vitamin D status? A meta-analysis.Br J Nutr; 2022.
14. Kinesya E, Santoso, D, Gde, Arya, N. Vitamin D as adjuvant therapy for diabetic foot ulcers: Systematic review and meta-analysis approach.Clin Nutr ESPEN; 2023.
15. Razzaghi, R, Pourbagheri, H, Momen-Heravi, M. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.J Diabetes Complicat; 2017.
16. Mozaffari-Khosravi, H, Haratian-Arab, M, Tavakkoli, H, M. Comparative Effect of Two Different Doses of Vitamin D on Diabetic Foot Ulcer and Inflammatory Indices among the Type 2 Diabetic Patients: a Randomized Clinical Trial.IJDO; 2016.
17. Moore, ZE, Corcoran, MA, Patton, D. Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes.Cochrane Database Syst Rev; 2020.
18. Razzaghi, R, Pidar, F, Momen-Heravi, M. Magnesium supplementation and the effects on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial..Biological Trace Element Research; 2018.
19. Momen-Heravi, M, Barahimi, E, Razzaghi, R. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.Wound Repair and Regeneration 2017; 2017.
20. Aperi, K, Dimosthenopoulos, C, Papanas, N. The Role of Nutrients and Diet Characteristics in the Management of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review.Int J Low Extrem Wounds; 2023.