

## Tõendusmaterjali kokkuvõte – kliiniline küsimus 7

Kas kõigil ülekaalulistel või rasvunud lastel ja täiskasvanutel tuleb paremate tulemuste saavutamiseks lisaks eluviisi nõustamisele kasutada medikamentooset ravi või mitte kasutada?

*Tulemusnäitajad:* kaalulangus (sh lühiajaline kaalulangus alla 12 kuud, stabiilne kaalulangus 12 kuud või kauem); saavutatud kehakaalu säilitamine (kuni 12 kuud, 12 kuud – 3 aastat, 3–5 aastat, üle 5 aasta); suure diabeediriski korral diabeeti haigestumise vähenemine; eluviisi muutus; vööümbermõõdu vähenemine; kardiovaskulaarse riski vähenemine; KMI vähenemine; elukvaliteet; depressiooni sümptomite vähenemine; patsiendi rahulolu; funktsionaalse võimekuse paranemine; eluviisi nõustamise sekkumise/meetodi katkestamine; vere glükoosi taseme muutus; vere lipiidide taseme muutus; ravikulu

### Eestis lubatud ravimid

Ravimi nimetus	Toimeained	Retseptinõue	Näidustus
MYSIMBA	bupropioon+naltreksoon	R	Mysimba on näidustatud (lisaks piiratud kaloraažiga dieedile ja suuremale füüsilisele koormusele) kehakaalu langetamiseks täiskasvanud patsientidel ( $\geq 18$ -aastased), kelle ravieelne kehamassiindeks (KMI) on $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (rasvunud) või $\geq 27$ ...30 kg/m <sup>2</sup> (ülekaaluline) ning kellel on kaasuvad kaaluga seotud haigused (nt II tüüpi diabeet, düslipideemia või ravile alluv hüpertensioon). Mysimba-ravi tuleb lõpetada pärast 16-nädalast ravikuuri juhul, kui patsient ei ole kaotanud vähemalt 5% esialgsest kehakaalust (vt lõik 5.1).
ALLI	orlistaat	K	Alli on koos kergelt kalorivaese vähendatud rasvasisaldusega dieediga näidustatud kehakaalu langetamiseks täiskasvanud ülekaalulistel patsientidel (kehamassiindeks [KMI] $\geq 28$ kg/m <sup>2</sup> ).
ALLI	orlistaat	K	
ORLISTAT SANDOZ 120 MG	orlistaat	R	Orlistaat on koos kergelt kalorivaese dieediga näidustatud kehakaalu langetamiseks rasvunud patsientidel, kellel kehamassiindeks (KMI) on 30 kg/m <sup>2</sup> või suurem või riskifaktoritega ülekaalulistel patsientidel, kellel KMI on 28 kg/m <sup>2</sup> või suurem. Kui patsiendi kehakaal ei ole vähenenud 12 nädalat kestnud ravi jooksul vähemalt 5% ravi alguses mõõdetud kehakaalust, tuleb ravi orlistaadiga katkestada.

ORLISTAT SANDOZ 60MG	orlistaat	K	Orlistaat on koos kergelt kalorivaese, vähendatud rasvasisaldusega dieediga näidustatud kehakaalu langetamiseks täiskasvanud ülekaalulistel patsientidel (kehamassiindeks [KMI] => 28 kg/m <sup>2</sup> ).
XENICAL	orlistaat	R	Xenical on koos kergelt kalorivaese dieediga näidustatud kehakaalu alandamiseks rasvtõvega patsientidel, kelle kehamassiindeks (KMI) on 30 kg/m <sup>2</sup> või suurem, või riskifaktoritega ülekaalulistel patsientidel, kelle kehamassiindeks on 28 kg/m <sup>2</sup> või suurem. Ravi tuleb katkestada 12 nädala pärast, kui patsiendi kehakaal ei ole vähenenud vähemalt 5 % võrreldes ravi alustamisel mõõdetud kehakaaluga.
SAXENDA	liraglutiid	R	Saxenda on näidustatud kehakaalu vähendamiseks täiskasvanud patsientidel lisaks väiksema kalorsusega dieedile ja füüsilise aktiivsuse tõstmisele, kui nende algne kehamassiindeks (KMI) on • >= 30 kg/m <sup>2</sup> (rasvumine), või • >= 27 kg/m <sup>2</sup> kuni < 30 kg/m <sup>2</sup> (ülekaal) ja kellel on vähemalt üks kehakaaluga seotud kaasuv haigusseisund, näiteks düsglükeemia (diabeedi eelne seisund või II tüüpi suhkurtõbi), hüpertensioon, düslipideemia või obstruktiivne uneapnoe. Saxenda kasutamine tuleks lõpetada, kui patsient on 12 nädalat süstinud annuseid 3,0 mg/päevas, kuid ei ole kaotanud vähemalt 5% oma algsest kehakaalust.

### Tõenduse kokkuvõte

Ülekaalulistel või rasvunud lastel ja täiskasvanutel rasvumise medimamentoose ravi uuringute tulemused on toodud GRADE tabelis.

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
<b>Kehakaalu langus (kg), farmakoteraapia+eluviisi sekkumise vs eluviisi sekkumine (järelkontroll: keskmine 12 kuud)</b>									
17 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>a,b,c</sup>	väike	suur <sup>d</sup>	suur <sup>e</sup>	puudub	Kaks rühma: (1) eluviisi sekkumine (n = 6463) vs kontrollrühm (n = 4366) ja (2) eluviisi sekkumine + farmakoteraapia (metformiin ja orlistaat) (n = 6377) vs kontrollrühm (5409). Tulemus: (1) keskmine kaalulangus - 3.13 kg (-3,88 - -2,38 kg) ja (2) -2.89 kg (-3,49 - -2,29 kg). Nii eluviisi sekkumise kui eluviisi sekkumise + farmakoteraapia rühmas oli suurem kaalukaotus ravimi rühmas. Kahe rühma vahel ei olnud olulist erinevust, st ravi + eluviisi sekkumine ei pruugi olla parem kui ainult eluviisi sekkumine.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
<b>Kehakaalu langus (kg), orlistat 60mg + eluviisi sekkumine vs platseebo (järelkontroll: 12 kuud)</b>									
2 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>1,g</sup>	suur	suur <sup>d,h</sup>	väike	puudub	Orlistati rühmas n = 452, platseeborühmas n = 449. Naisi 78-82%, KMI 28-44 kg/m <sup>2</sup> . Keskmine kaalulangus ühe aasta möödudes ravirühmas 60mg - 7,1 - -8,5 kg; platseeborühmas: -1,3 - -6,4 kg. The pooled estimate from these studies indicates 2.5 kg greater weight loss than placebo at 52 weeks	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
<b>Kehakaalu langus (kg), orlistat 120mg + eluviisi sekkumine vs platseebo (järelkontroll: 12 kuud)</b>									
12 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>g</sup>	suur <sup>1</sup>	suur <sup>d,h</sup>	suur <sup>j</sup>	puudub	Orlistati rühmas n = 3876, platseeborühmas n = 3884. Keskmine kaalulangus ühe aasta möödudes ravirühmas: - 3,3 - -10,6 kg; platseeborühmas: -1,3 - -6,4 kg.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
<b>Kehakaalu langus (kg), orlistaat+dieet vs platseebo (järelkontroll: 1-4 aastat)</b>									
15 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>k</sup>	väike	väike <sup>i</sup>	väike	puudub	Valim: ülekaalulised või rasvunud täiskasvanud, keskmine vanus 45-50, keskmine kaal 100 kg ja KMI 35-36 kg/m <sup>2</sup> . Tulemus: Orlistaat rühmas n = 9833. Ravirühmas oli kehakaalu langus -2,87 kg (-3,21 - -2,53) suurem kui platseeborühmas.	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
<b>Kehakaalu langus (kg), orlistaat+dieet vs dieet+platseebo (järelkontroll 8 nädalat pärast väga madala kalorsusega dieeti ning 2. järelkontroll kolme aasta pärast)</b>									
1 <sup>4</sup>	randomiseeritud uuringud	väga suur <sub>m,n,o</sub>	suur <sup>p</sup>	väike	väike	puudub	Valim: 93 osalejat, 49 orlistaati ja 44 platseeborühmas, vanus 18-65 eluaastat, KMI $\geq 30$ to $\leq 45$ kg/m <sup>2</sup> . Skandinaavia mitmekeskuseline uuring. Uuringu meetodika: uuritavatel pidi olema vähemalt üks järgnevatest riskiteguritest: impaired fasting glucose ( $\geq 6.1$ mmol/L); manifest type 2 diabetes (only diet treated); or dyslipidaemia (high density lipoprotein [HDL] cholesterol $\leq 0.9$ [male] or $\leq 1.1$ mmol/L [female] and / or serum triglycerides $\geq 2.0$ to $< 10$ mmol/L). Uuritavad said 8-nädalase väga madala energiasaialdusega dieeti (800 kcal/päevas). Uuritavad pidid lüües kehakaalu vähemalt 5% oma kehakaalust selles faasis, et randomiseerida nad uuringus ravifaasi (orlistat versus platseebo). Kõik uuritavad lõpetasid algse 8-nädalase VLCD (600-800 kcal/päevas; Modifast või Nutrilite asendus). Need uuritavad, kes olid võimelised langetama kehakaalu vähemalt 5% oma algsest kehakaalust, randomiseeriti kas orlistaadi (120 mg 3 korda päevas) või samasuguste platseebo kapslite saamiseks järgmised kolm aastat. Mõlemad ravirühmad said lisaks sama toitumise ja treenimise nõustamist. Tulemused: kaalukaotus pärast VLED'd oli ravirühmas 13,2 kg ning pärast kolme aastat 9,1 kg (algkaalust). Platseeborühmas vastavalt 14,3 kg ja pärast kolme aastat 4,9 kg. Arvestades kogu uuringu pikkust, siis oli ravirühmas kaalukaotus 2,6 kg suurem (orlistaat $8,9 \pm 8,3$ vs $6,3 \pm 9,1$ ), aga see ei olnud statistiliselt oluline tulemus. Pärast VLED oli ravirühmas kaalutõus väiksem kui platseeborühmas $4.8 \pm 8.5$ vs $8.7 \pm 6.3$ kg ( $p = 0.01$ ).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE

**Kehakaalu langus (kg), orlistaat + toitumise sekkumine vs eluviisi sekkumine (järelkontroll 6, 12, 24 kuud)**

12 <sup>o</sup>	randomiseeritud uuringud	väga suur <sup>g,q,r,s</sup>	suur <sup>p</sup>	suur <sup>a,s</sup>	väga suur <sup>t</sup>	puudub	Võimalik raporteerida ainult süstemaatilise ülevaate tulemusi, sest metaanalüüsi kaasatud artiklid ning valim ei ole selgelt esitatud. Valim: uuringusse kaasatu 10 610, uuringu lõpetanud 5375 inimest. Tulemus: 6 kuu möödude kehakaalu langus ravimi+eluviisi rühmas keskmiselt 8,3 kg, 12 kuu möödudes 8,2 kg, 24 kuu möödudes 7,7 kg, 36 kuu möödudes 7,8 kg ja 48 kuu möödudes 5,8 kg. Ravimite + eluviisi sekkumise rühmas oli kehakaalu langus 6 kuu möödudes sarnane eluviisi sekkumise rühmaga, kuid 24 kuu möödudes oli ravimi + eluviisi sekkumise rühmas kehakaalu langus umbes 2-5 kg suurem kui ainult eluviisi nõustamise rühmas.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	------------------------------	-------------------	---------------------	------------------------	--------	---	-----------------------	------------

**Kehakaalu langus (kg), orlistaat/liraglutiid/naltreksoon+bupropioon + eluviisi sekkumine vs platseebo (järelkontroll 12-48 kuud)**

16 <sup>o</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>g</sup>	suur <sup>u</sup>	väike <sup>d</sup>	väike	puudub	VALIM: Valimi suurus varieerus uuringutes 48 kuni 3731 inimest (mediaan 542). Umbes pooled uuringud oli tehtud USA-s. Keskmine vanus 41-58 (mediaan 45 eluaastat). TULEMUS: liraglutiid n = 3853: ravimirühmas kaotasid inimesed statistiliselt (p<0.001) rohkem kaalu kui platseeborühmas, -7.8 kuni -8,4 kg vs -2,0 kuni -2,8 kg. Naltreksoon+bupropioon n = 6139: ravirühmas kaotasid inimesed 13 kuu möödudes rohkem kaalu kui platseeborühmas, -6,1 kuni 6,2 kg vs -1,3 kuni -1,4 kg (p<0.001). Orlistaat n = 8153. Ravirühmas kaotasid inimesed kaalu keskmiselt 1,0-4,4 kg rohkem kui platseeborühmas. Inclusion criteria: Included interventions were those conducted in or recruited from primary care or a health care system or were judged to be feasible for implementation or referral from primary care and included behavior-based interventions as well as five U.S. Food and Drug Administration–approved medications for long-term chronic weight management (liraglutide, lorcaserin, naltrexone and bupropion, orlistat, and phentermine-topiramate).	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	--------------------	-------	--------	--	---------------	------------

**Kehakaalu langus (kg), 120 mg orlistaat + eluviisi sekkumine (toitumine, eluviisi nõustamine, füüsiline aktiivsus) vs platseebo (järelkontroll 6-48 kuud)**

6 <sup>l</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>v</sup>	väike	väike <sup>w</sup>	väike	puudub	VALIM: täiskasvanud essentsiaalse hüpertensiooniga inimesed n = 3132; analüüsi 2080 inimese andmeid; keskmine vanus 46-55 eluaastat. TULEMUS: kaalulanguse kaalutud keskmine erinevus -3,7 (-4,7, -2,8) vs platseeborühm (stat oluline tulemus, eelistab ravirühma).	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	--------------------	-------	--------	--	------------------	------------

**Kehakaalu langus; orlistaat vs platseebo (järelkontroll 2 kuud kuni 3 aastat)**

33 <sup>s</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>a,x</sup>	väike	väga suur <sup>y</sup>	väike <sup>y</sup>	puudub	VALIM: erinevate kaasvate haigustega inimesed, vanuses 23+, ravirühmas n = 5522, platseeborühmas n = 4210. TULEMUS: Orlistaat rühmas oli statistiliselt olulisem kaalutud keskmine kehakaalu langus (-2.12, 95% CI: -2.51, -1.74, p < 0.001) kui platseeborühmas. This meta-analysis of RCTs indicated that treatment with orlistat is associated with a slight but significant decrease in LDL-C, HDL-C concentrations.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	---------------------	-------	------------------------	--------------------	--------	--	-----------------------	------------

**Kehakaalu langus, ravirühm (orlistaat, lortseaseriin, naltreksoon-bupropioon, fentermiin-topiramaat, or liraglutiid) vs kontrollrühm (teine ravim või platseebo) (järelkontroll: 12 kuud)**

23 <sup>y</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>g,z</sup>	suur <sup>aa</sup>	väike	väike	puudub	VALIM: Uuringus osalejate keskmine vanus oli 45,9 aastat (40,0–59,8 aastat) ja 74% osalejatest olid naised (vahemik 45–92%). Patsientide KMI mediaan oli 36,1 (vahemikus 32,6–42,0) ja keskmine kehakaal uuringu alguses 100,5 kg (vahemikus 95,3–115,8 kg). TULEMUS: n = 20 614 Kõigi toimeainete puhul täheldati üheaastase perioodi jooksul märkimisväärset kehakaalu langust võrreldes kontrollrühmaga: fentermiin-topiramaat, 8,8 kg (95% CI, -10,20 kuni -7,42 kg); liraglutiid, 5,3 kg (95% CI, -6,06 kuni -4,52 kg); naltreksoon-bupropioon, 5,0 kg (95% CI, -5,94 kuni -3,96 kg); lortsaseriin, 3,2 kg (95% CI, -3,97 kuni -2,46 kg); ja orlistaat, 2,6 kg (95% CI, -3,04 kuni -2,16 kg).	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	---------------------	--------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

**60+: kehakaalu langus (kg), metformiin + platseebo (järelkontroll 4 kuud kuni 4,3 aastat)**

6 <sup>10</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>ab,q</sup>	suur <sup>ac,d</sup>	väike	väike	puudub	VALIM: 2 tüüpi diabeeti põdevad eakad vanuses 60+, n = 1541. TULEMUS: kehakaalu langus metformiini rühmas oli -2.23 kg (95% CI: -2.84 --1.62 kg) suurem kui platseeborühmas (p<0.001). Mida pikem uuring, seda erinevamad oli ravi- ja platseeborühma tulemused, eelistades ravirühma. Pikaegne metformiini kasutamine aitab vähendada statistiliselt oluliselt (aga mitte väga palju) 60aastaste ja vanemate inimeste kehakaalu.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	----------------------	----------------------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

**KMI, orlistaat+dieet vs platseebo (järelkontroll: 1-4 aastat)**

3 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>k</sup>	väike	väike <sup>1</sup>	väike	puudub	Valim: ülekaalulised või rasvunud täiskasvanud, keskmine vanus 45-50, keskmine kaal 100 kg ja KMI 35-36 kg/m <sup>2</sup> . Tulemus: Orlistaati rühmas n = 1276. Ravirühmas vähenes KMI 1,05 cm (-1,40 - -0,71) rohkem kui platseeborühmas.	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	--------------------	-------	--------	---	------------------	------------

**Vööümbermõõt, orlistaat+dieet vs platseebo (järelkontroll: 1-4 aastat)**

9 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>k</sup>	väike	väike <sup>1</sup>	väike	puudub	Valim: ülekaalulised või rasvunud täiskasvanud, keskmine vanus 45-50, keskmine kaal 100 kg ja KMI 35-36 kg/m <sup>2</sup> . Tulemus: Orlistaati rühmas n = 4631. Ravirühmas vähenes vööümbermõõt 2,06 cm (-2,86 - -1,26) rohkem kui platseeborühmas.	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	--------------------	-------	--------	--	------------------	------------

**≥5% kehakaalu langus farmakoteraapia+eluviisi sekkumise vs eluviisi sekkumine (järelkontroll: keskmine 12 kuud)**

24 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>a,b,c</sup>	väike	suur <sup>d</sup>	suur <sup>e</sup>	puudub	Kaks rühma: (1) eluviisi sekkumine (n = 1615) vs kontrollrühm (n = 1226) ja (2) eluviisi sekkumine + farmakoteraapia (metformiin ja orlistaat) (n = 3883) vs kontrollrühm (3133). Tulemus: (1) RR (95% CI) 1,75 (1,35-2,27); (2) RR (95% CI) 1,79 (1,57-2,04). Sekkumise mõju ei olnud kahe rühma vahel olulist erinev.	⊕○○○ VÄGA MADAL	
-----------------	--------------------------	-----------------------	-------	-------------------	-------------------	--------	---	-----------------------	--

**≥5% kehakaalu langus ühe aasta möödudes, orlistat 120mg + eluviisi sekkumine vs platseebo (järelkontroll: 12 kuud)**

12 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>g</sup>	suur <sup>1,j</sup>	suur <sup>d,h</sup>	suur <sup>j</sup>	puudub	Orlistati rühmas n = 3876, platseeborühmas n = 3884. Inimeste osakaal, kes suutsid aasta möödudes vähendada kehakaalu ≥5% algsest kehakaalust: orlistati rühm 35-73%, platseeborühm 21-46%.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	---------------------	---------------------	-------------------	--------	---	-----------------------	------------

**≥5% kehakaalu langus ühe aasta möödudes, orlistat (järelkontroll 12-13 kuud)**

15 <sup>o</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>g</sup>	suur <sup>u</sup>	väike <sup>a</sup>	väike	puudub	VALIM: Valimi suurus varieerus uuringutes 48 kuni 3731 inimest (mediaan 542). Umbes pooled uuringud oli tehtud USA-s. Keskmine vanus 41-58 (mediaan 45 eluaastat). TULEMUS: liraglutid n = 3853: ravimirühmas oli 12-13 kuu möödudes 2,8-4,8 suurem tõenäosus kaotada 5% oma algsest kehakaalust kui platseeborühmas (63% -79% vs 27% - 29%, p<0,001). Naltreksoon+bupropioon n = 6139: ravirühmas oli 1,6-3,0 korda suurem tõenäosus kaotada 5% oma kehakaalust kui platseeborühmas (48%-66% vs 16%-42%; p<0.01). Orlistaat n = 8153. Ravirühmas oli 1,3-2,3 suurem tõenäosus kaotada 5% oma kehakaalust 12 kuu möödudes kui platseeborühmas (35-73% vs 21-49%, p<0.05).	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	--------------------	-------	--------	---	---------------	------------

**≥5% kehakaalu langus, ravirühm (orlistaat, lortseeriin, naltreksoon-bupropioon, fentermiine-topiramaat, or liraglutiid) vs kontrollrühm (teine ravim või platseebo) (järelkontroll: 12 kuud)**

28 <sup>y</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>g,z</sup>	suur <sup>aa</sup>	väike	väike	puudub	VALIM: Uuringus osalejate keskmine vanus oli 45,9 aastat (40,0–59,8 aastat) ja 74% osalejatest olid naised (vahemik 45–92%). Patsientide KMI mediaan oli 36,1 (vahemikus 32,6–42,0) ja keskmine kehakaal uuringu alguses 100,5 kg (vahemikus 95,3–115,8 kg). TULEMUS: n = 27 529. Ühe aasta möödides kaotasid platseeborühmas osalenud keskmiselt 23% vähemalt 5% kehakaalust vs 75% neist, kes said fentermiin-topiramaati (šansside suhe [OR], 9,22; 95% CI 6,63–12,85), 63 % liraglutidi (OR, 5,54; 95% CI, 4,16–7,78), 55% naltreksoon-bupropiooni (OR, 3,96; 95% CI, 3,03–5,11), 49% lortseriini (OR, 3,10; 95% CI, 2,38–4,05) ja 44% orlistaati (OR, 2,70; 95% CI, 2,34–3,09) saanutest.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	---------------------	--------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

**≥10% kehakaalu langus ühe aasta möödudes, orlistat 120mg + eluviisi sekkumine vs platseebo (järelkontroll: 12 kuud)**

12 <sup>z</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>g</sup>	suur <sup>1</sup>	suur <sup>d,h</sup>	suur <sup>j</sup>	puudub	Orlistati rühmas n = 3876, platseeborühmas n = 3884. Inimeste osakaal, kes suutsid aasta möödudes vähendada kehakaalu ≥10% algsest kehakaalust: orlistati rühm 14-41%, platseeborühm 4-25%.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	---------------------	-------------------	--------	---	-----------------------	------------



**Süstoolse vererõhu langus (mmHg), 120 mg orlistaat + eluviisi sekkumine (toitumine, eluviisi nõustamine, füüsiline aktiivsus) vs platseebo (järelkontroll 6-48 kuud)**

6 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>v</sup>	väike	väike <sup>w</sup>	väike	puudub	VALIM: täiskasvanud essentsiaalse hüpertensiooniga inimesed n = 3132; analüüsiti 2080 inimese andmeid; keskmine vanus 46-55 eluaastat. TULEMUS: süstoolse vererõhu kaalutud keskmine erinevus -2,46 mmHg (-4,01, 0,90 mmHg) vs platseeborühm (stat oluline tulemus, eelistab ravirühma).	⊕⊕⊕○ KESKMINE	MITTEOLULINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	--------------------	-------	--------	--	------------------	--------------

**Diastoolse vererõhu langus (mmHg), 120 mg orlistaat + eluviisi sekkumine (toitumine, eluviisi nõustamine, füüsiline aktiivsus) vs platseebo (järelkontroll 6-48 kuud)**

6 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>v</sup>	väike	väike <sup>w</sup>	väike	puudub	VALIM: täiskasvanud essentsiaalse hüpertensiooniga inimesed n = 3132; analüüsiti 2080 inimese andmeid; keskmine vanus 46-55 eluaastat. TULEMUS: diastoolse vererõhu kaalutud keskmine erinevus -1,92 mmHg (-2,99, 0,85 mmHg) vs platseeborühm (stat oluline tulemus, eelistab ravirühma).	⊕⊕⊕○ KESKMINE	MITTEOLULINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	--------------------	-------	--------	---	------------------	--------------

**LDL ja HDL; orlistaat vs platseebo (järelkontroll 2 kuud kuni 3 aastat)**

33 <sup>8,ac</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>d,x</sup>	väike	väga suur <sup>y</sup>	väike <sup>y</sup>	puudub	VALIM: erinevate kaasuvate haigustega inimesed, vanuses 23+, ravirühmas n = 5522, platseeborühmas n = 4210. Tulemus: HDL-kolesterooli tase langes orlistaati rühmas statistiliselt oluliselt rohkem (-0.27 mmol/L, 95% CI: -0.32, -0.22, p < 0.001) võrreldes platseeborühmaga. LDL- kolesterooli tase langes orlistaati rühmas statistiliselt oluliselt rohkem (-0.034 mmol/L, 95% CI: -0.04, -0.02, p < 0.001) võrreldes platseeborühmaga. Conclusion: significant BW reduction was observed after orlistat treatment.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	---------------------	-------	------------------------	--------------------	--------	--	-----------------------	------------

**60+: HDL ja LDL, metformiin + platseebo (järelkontroll 4 kuud kuni 4,3 aastat)**

4 <sup>1u</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>ab,q</sup>	suur <sup>ac,d</sup>	väike	suur <sup>ae</sup>	puudub	VALIM: 2 tüüpi diabeeti põdevad eakad vanuses 60+, n = 868. TULEMUS: HDL: kolesterooli tase langes metformiinravi ajal oluliselt (-0,184 mmol / l, p <0,001) võrreldes platseeborühmaga. LDL: LDL-kolesterooli tase langes oluliselt pärast metformiini lisamist muudele sekkumistele (-0,182 mmol / l, p <0,001) võrreldes platseeborühmaga.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	----------------------	----------------------	-------	--------------------	--------	---	-----------------------	------------

**LAPSED: KMI, orlistaat + eluviisi sekkumine (toitumine ja füüsiline aktiivsus) vs ainult eluviisi sekkumine (järelkontroll 6 ja 12 kuud)**

2 <sup>11</sup>	randomiseeritud uuringud	väga suur <sup>af,ag</sup>	väike	väike	suur <sup>at</sup>	puudub	VALIM: ülekaalulised või rasvunud lapsed vanuses 12-18 eluaastat n = 579. TULEMUS: standardiseeritud keskmine erinevus = -0,43 (-0,60, -0,25) ehk eelistab ravimi+eluviisi sekkumist. Ravim+eluviisi sekkumisel oli väike eelis ainult eluviisi sekkumise ees, kuid rühmade vahelised erinevused ei olnud stat. olulised.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	----------------------------	-------	-------	--------------------	--------	---	-----------------------	------------

**LAPSED: KMI; meformiin, orlistaat vs platseebo (6 kuud või rohkem)**

13 <sup>12</sup>	randomiseeritud uuringud	väga suur <sup>ah</sup>	väike	väike	väike	puudub	VALIM: süstemaatilistest ülevaadetest leitud artiklid, kuhu oli kaasatud ülekaalulised ja rasvunud vanemad kui 2-aastased lapsed. Ülevaade tehtud kaasatud süstemaatiliste ülevaadete kaupa "umbrella systematic review". TULEMUS: Orlistaat vähendas oluliselt KMI-d võrreldes platseeborühmaga (high and moderate quality evidence, respectively). Metformiin vähendas oluliselt KMI-d võrreldes platseeboga (low quality evidence). Metformiin: -1,27 (1,73 kuni 0,80), stat. oluline. Orlistaat: -1,67 (3,52 kuni 0,18), stat. oluline. Conclusion: Metformin appears to have similar minimal weight loss effects as in adults and should only be used in children aged ≥10 years. Orlistat remains the only Food and Drug Administration-approved drug for treatment of childhood obesity for those aged ≥12 years.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

**LAPSED: KMI; ravim (metformiin, orlistaat or sibutramiin)+eluviisi nõustamine vs platseebo (platseebo+eluviisi nõustamine) (järelkontroll 6 või 12 kuud)**

16 <sup>13</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>at</sup>	suur <sup>aj,ak</sup>	väike	väike	puudub	VALIM: alla 18 aastased lapsed ja noored, välja jäeti 2. tüüpi diabeediga ja söömishäiretega lapsed ning kelle rasvumine on tingitud mõnest teisest haigusest. TULEMUS: KMI andmetega osalejaid n = 1884. Ravirühmas oli võrreldes kontrollrühmaga keskmine KMI erinevus -1,3 kg (95% CI -1,9 kuni -0,8; P < 0.00001), madal tõendatuse aste. Kui uuringud jagati ravimitüübi järgi, näitasid sibutramiin, metformiin ja orlistaat kaalu vähenemist sekkumisrühma kasuks.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	--------------------	-----------------------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

**LAPSED: kehakaalu langus; ravim+eluviisi nõustamine vs platseebo (platseebo+eluviisi nõustamine) (järelkontroll 6 kuud ja rohkem)**

11 <sup>15</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>ai</sup>	suur <sup>ak</sup>	väike	väike	puudub	VALIM: alla 18 aastased lapsed ja noored, välja jäeti 2. tüüpi diabeediga ja söömishäiretega lapsed ning kelle rasvumine on tingitud mõnest teisest haigusest. TULEMUS: n = 1180, ravirühmas oli võrreldes kontrollrühmaga keskmine kaalu muutus -3,9 kg (95% CI -5,9 kuni -1,9; P <0,00001; madal tõendatuse aste). Kui uuringud jagada ravimitüübi järgi, näitasid sibutramiin, metformiin ja orlistaat kaalu vähenemist ravirühma kasuks.	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

**CI:** usaldusintervall; **MD:** keskmine erinevus

**Selgitused**

- Raporteerimisnihe. Piirangud: võimalikud raporteerimisnihed tuvastati tulemusnäitajate arvu ja võrdlstele põhinevate uuringu grupeerimiste lõikes.
- Ravirühmas oli palju väljalangejaid kõrvaltoimete tõttu.
- Ravirühmas said 2/3 uuritavatest ka toitumise sekkumist. Piirangud: 2/3 farmakoloogilistes uuringutes oli prerandomiseerimise run-in perioodid, mis sisaldasid madala energiasaldusega dieeti koos või ilma platseebota, mis võib olla suurendanud potentsiaalset ravist saadavat kasu.
- Pole esitatud, mis sekkumist sai platseebo/kontrollrühm.
- Järelkontrolli ajad on uuringutes erinevad, on võetud lühema ja pikema persioodi uuringuid. Seega ei saa teha kindlaid järeldusi ravi pikkuse ja kehakaalu muutuse kohta.
- Valikunihe: kehakaalu languse analüüsi jäi 15 artiklist vaid 2. Kirjas ei ole, miks teisi artikleid ei kaasatud.
- Kaasatud uuringutes oli suur väljalangejate osakaal.
- Erinev sihtrühm: mõnes uuringus olid kaasuva haigusega inimesed, mõnes olid need välja jäetud.
- Usaldusvahemikke ei olnud esitatud.
- Uuringute tulemused on väga erinevad.
- Uuringust väljalangemise määr oli suur. Orlistaat uuringutest langes välja keskmiselt 30%.
- Kaasatud oli erinevate kaasuvate haigustega inimesi: Nine orlistat studies limited enrolment to higher risk populations: four recruited patients with type 2 diabetes and five enrolled obese patients with at least one cardiovascular risk factor (hypertension, dyslipidaemia, diabetes, or impaired glucose tolerance). On one study 21% of patients had impaired glucose tolerance. Samas, muid probleeme ei tuvastanud ning tegemist on hea süstemaatilise ülevaatega.
- Randomiseerimist ei ole kirjeldatud.
- Pimendamist ei ole kirjeldatud

- o. > 15% langes uuringust välja.
- p. Kõigi tulemuste kohta ei olnud CI esitatud
- q. Ei ole hinnatud kaasuvat kahju, nt kõrvaltoimeid
- r. Ei ole hinnatud kaasatud uuringute metoodikat, st ei ole teada, kui hea metoodikaga uuringud kaasati
- s. Pole orlistaati rühma valimit kirjeldatud
- t. Artiklis palju vigu (nt orlistati uuringute tekstisisesed viited valed)
- u. Usaldusvahemikud olid toodud välja ainult uuringupõhiselt, mitte kõigi uuringute kohta,
- v. 3 uuringut 4st oli sponsoreerinud med. tööstus. Samas peab kiitma, et see artiklis üldse välja toodud oli.
- w. Kaasatud ainult essentsiaalse hüpertensiooniga inimesed
- x. Ei olnud esitatud, kui palju oli uuringud algselt inimesi ning kui palju langes välja. Väljalangemist ei olnud üldse käsitletud.
- y. Kaasatud erinevate haigustega inimesed, 33st uuringust 29sse oli kaasatud ülekaalulised või rasvunud, seega on selle analüüsi andmed meie jaoks kaudsed.
- z. Suur uuringutest väljalangemise määr (30-45%)
- aa. Suur heterogeensus
- ab. Significant differences between the mean age of the placebo and metformin groups before randomization were indicated in two of the articles. Patients randomized to metformin treatment were slightly older than patients randomized to placebo in both studies.
- ac. Pole kirjas, kas ravimirühm sai ka eluviisi nõustamist
- ad. Hea suur uuring
- ae. Kahel uuringul neljast olid usaldusvahemikud suured
- af. Kogu uuringusse kaasati 29 käitumusliku sekkumise ja vaid 2 ravimeid käsitlevat artiklit. Kahele artiklile tuginevad järeldused ei ole suure kaaluga. Kaks artiklit võeti teisest süstemaatilisest ülevaatest (Whitlock 2010) ning ei tehtud uuemat otsingut.
- ag. Suurem osa uuritavatest olid rasvunud (Uuring 539 rasvunud lapsega vs uuring 40 rasvunud ja ülekaalulise lapsega)
- ah. Metoodika osa on väga lühike ja ei ole piisavalt põhjalikult lahti kirjutatud. Segaseks jääb, kuidas korduvad artiklid välja jäeti. Pole piisavalt valimit kirjeldatud (teada on vaid, et kaasati vanemad lapsed kui kaheaastased) ega jälgimisperioodi ( teada vaid, et 6 kuud või rohkem).
- ai. Cochrane hindas, et kaasatud uuringud oli madala kvaliteediga ning raporteerimisnihe võis esineda raporteerimishihet, sh kõrvaltoimete kohta. Lisaks oli üldine väljalangemismäär 25%.
- aj. Üsna suur statistiline heterogeensus:  $I^2 = 77\%$
- ak. Üsna suur statistiline heterogeensus:  $I^2 = 79\%$

**Viited**

1. Peirson L, Douketis J, Ciliska D, Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU1, Raina P. Treatment for overweight and obesity in adult populations: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*; 2014.
2. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*; 2014.
3. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*; 2007.
4. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM, Richelsen B. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol*; 2008.
5. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, Bowman JD, Pronk NP. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*; 2007.
6. LeBlanc EL, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 168. AHRQ Publication No. 18-05239-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018.
7. Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzner TW, Siebenhofer A. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*; 2008.
8. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, Kovanen PT, Simental-Mendía M, Bianconi V, Pirro M. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*; 2017.
9. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*; 2016.
10. Solymár M, Ivic I, Póto L, Hegyi P, Garami A, Hartmann P, Pétervári E, Czopf L, Hussain A, Gyöngyi Z, Sarlós P, Simon M, Mátrai P, Bérczi B, Balaskó M. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly - A meta-analysis. *PLoS One*; 2018.
11. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Morrison K, Warren R, Usman Ali M, Raina P. Treatment of overweight and obesity in children and youth: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*; 2015.
12. Tamim Rajjo, 1,2 Khaled Mohammed, 1,3 Mouaz Alsawas, 1,3 Ahmed T. Ahmed, 1 Wigdan Farah, 1,3 Noor Asi, 1,3 Jehad Almasri, 1,3 Larry J. Prokop, 4 and Mohammad Hassan Murad. Treatment of Pediatric Obesity: An Umbrella Systematic Review. 2017.
13. Mead E, Atkinson G, Richter B, Metzendorf MI, Baur L, Finer N, Corpeleijn E, O'Malley C, Ells LJ. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*; 2016.

## Teiste ravijuhendite soovitused

### Täiskasvanud

Kas kasutada kaalu aladavaid ravimeid?	Ravijuhendid	Tõendatuse aste
<ul style="list-style-type: none"> <li>Farmakoteraapiat soovitatakse kasutada ainult koos eluviisi sekkumisega</li> </ul>	USA (OBES_AACE_ACE_2016)	Grade A; BEL 1 ehk tugev tõendus ja „hea“ tõendatuse aste, st hindamise otsust ei mõjutanud midagi halvemuse ega paremuse poole (BEL – best evidence level). Aluseks RCTd
	Austraalia (OBES_AUS_2013)	GRADE A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Farmakoteraapia lisamist eluviisi sekkumisele võib kaaluda, kui inimene on motiveeritud kaalu langetama/kui eluviisi sekkumine ei ole toonud oodatud tulemust ning tema KMI on <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> või KMI on <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> ning tal on vähemalt üks kaasuv haigus.</li> <li>Arvestama peab inimese individuaalset olukorda.</li> </ul>	USA (AHA_ACC_TOS_2013)	Ekspertarvamus
	Austraalia (OBES_AUS_2013)	GRADE A, põhineb SIGN (2010) ravijuhendil ja meta-analüüside tulemustel
	Soome (OBES_DuodecimTK_2013)	Ekspertarvamus
	USA (OBES_VA_DOD_2014)	GRADE A – fentermiin + dopiramaat GRADE B – orlistaat või lortsaseriin
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaalu farmakoteraapiat inimestel, kes ei ole jõudnud oma kaalu eesmärgini või kui nad on saavutanud toitumise, liikumise ja käitumusliku muutusega teatud taseme, kust nad edasi enam ei liigu</li> </ul>	UK (NICEcg189_2014)	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ei soovitata kasutada ravimeid (ei ole parem efekt kui eluviisi sekkumisel, lisaks on kõrvaltoimed)</li> </ul>	Kanada (OBES_CTFPHC_TK_2015)	Nõrk soovitus, mõõdukas tõenduse kvaliteet
<b>Millal alustada raviga?</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravimite ja eluviisi sekkumisega koos alustamist võiks kaaluda neil patsientidel, kellel on ülekaaluga seotud tüsistused, mida saab kaalu alandamisega vähendada.</li> </ul>	USA (OBES_AACE_ACE_2016)	Grade A; BEL 1, põhineb RCTde tulemustel
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaalu farmakoteraapiat, kui toitumis-, liikumis- ja käitumise sekkumistega on alustatud ja neid on hinnatud</li> </ul>	UK (NICEcg189_2014)	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hinnata kasu kahju tasakaalu (kõrvaltoimed, kaasuvad haigused jm)</li> </ul>	UK (NICEcg189_2014)	-

Kui kaua võiks ravi kesta?		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lühiajaline ravi (3–6 kuus) ei ole näidanud pikaegset mõju ning seda üldiselt ei soovita.</li> </ul>	USA (OBES_AACE_ACE_2016)	Grade B; BEL 1, ühe punkti võrra madalam hinne tõendusmaterjali puudumine tõttu

### Lapsed

Kas kasutada kehakaalu alandavaid ravimeid?	Ravijuhendid	Tõendatuse aste
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravimeid tohib kasutada ainult erakorralistes olukordades, kus eluviisi sekkumine on ebaõnnestunud</li> </ul>	Soome (OBES_Duodecim_L_2013)	Ekspertarvamus
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lastel ja noorukitel võib farmakoteraapiat kaaluda, kui eluviisi sekkumine ei ole toonud tulemusi või kaasuvate haiguste leevendamiseks</li> <li>Alla 16-aastastel ülekaalulistel ei soovita ravi kasutada</li> </ul>	USA (OBES_EC_L_2017)	nõrk soovitus, väga madal tõendus  tugev soovitus, väga madal tõendus
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alla 12-aastastel ei ole soovitatav kaalu alandavaid ravimeid kasutada (võib kaaluda ainult erandolukorras)</li> <li>Vanematel kui 12-aastastel võib kaalu alandavaid ravimeid kaaluda, kui on kaasuvad haigused (ortopeedilised probleemid või uneapnoe) või kui esinevad tõsised vaimsed kaasuvad haigused</li> </ul>	UK (NICEcg189_2014)	-

### Otsingustrateegiad

Kuupäev	08.03.2019
Otsingu läbiviija	Kadi Kallavus
Andmebaas	PubMed
Otsistrateegia (päring)	((((("Overweight"[Majr:NoExp] OR overweight[Title/Abstract] OR "Obesity"[Majr:NoExp] OR obesity[Title/Abstract] OR obes*[Title/Abstract]))) AND (((("Anti-Obesity Agents"[Mesh] OR "Anti-Obesity Agents" [Pharmacological Action] OR "Anti-Obesity Agents"[nm] OR "Drug Therapy"[Mesh]) OR ((anti-obesity[Title/Abstract]OR weight loss[Title/Abstract] OR appetite suppression[Title/Abstract]) AND (drug[Title/Abstract] OR medication[Title/Abstract] OR medicine[Title/Abstract] OR agent[Title/Abstract])) OR pharmacotherapy[Title/Abstract] OR pharmacotherapeutic*[Title/Abstract]))) AND (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR (meta analy*[Title/Abstract] OR metanaly*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract]))) OR systematic[sb]))
Tulemuste arv	395
Andmebaasi filtrid	Ei kasutanud
Ajaline piirang (ilmumisaeg)	Ei kasutanud
Muud piirangud	Ei kasutanud
Märkused	Ei kasutanud

Ravijuhendisse kaasatakse neile kriteeriumitele vastavad allikad:

- Meta-analüüsid ja süstemaatilised ülevaated
- Medikamentooset ravi käsitlevad randomiseeritud-kontrollitud uuringud
- 2013-2019 avaldatud uuringud, kuid vaadati läbi ka vanemad uuringud ja sobivusel kaasati
- Järelkontrolli (*follow-up*) aeg kirjas
- Uuritud ravimeid, mis on Eestis kättesaadavad
- Uuriti ülekaalulisi või rasvunud inimesi

Välja jäetakse neile kriteeriumitele vastavad allikad:

- ei olnud süstemaatiline ülevaade/meta-analüüs või randomiseeritud-kontrollitud uuring
- ei käsitletud ravimeid (sh Eestis lubatud ravimeid)
- vale sihtrühm (maovähendusoperatsiooni patsiendid, autismiga noored, spetsiifilise haigusega ülekaalulised inimesed)
- uuringu fookus teine
- liiga vana uuring

Sirveotsinguga (*hand search*) leitud artikleid: ei leitud

Välja jäetud allikaid peale pealkirja/sisukokkuvõttega tutvumist: 378

Täistekstide põhjal raportist välja jäetud allikad:

- sellised tulemusnäitajad, mis meid ei huvita (2)
- kaasatud vaid 2. tüüpi diabeediga inimesed (2)

Lõplikkusse analüüsi kaasatud: 13