

Region Västra Götaland, HTA-centrum

Regional activity-based HTA [Verksamhetsbaserad HTA]

Health Technology Assessment

HTA-report 2015:84

Icke-kirurgisk behandling av fetma och övervikt

Eliasson B, Larsson I, Liljegren A, Samuelsson O, Sandqvist M, Svanberg T, Werling M, Wiklund M, Bergh C.

Icke-kirurgisk behandling av övervikt och fetma

Eliasson B^{1*}, Larsson I², Liljegren A³, Samuelsson O⁴, Sandqvist M⁵,
Svanberg T³, Werling M⁶, Wiklund M⁷, Bergh C⁴

¹ Regionalt obesitascentrum, VO Medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, (SU)/Sahlgrenska

² Sektionen för Gastroenterologi och Hepatologi, Enheten för Klinisk Nutrition och
Obesitasmottagningen, verksamhetsområde Medicin, SU/Sahlgrenska sjukhuset

³ Medicinska biblioteken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

⁴ HTA-centrum, Västra Götalandsregionen

⁵ Sektionen för Endokrinologi, Diabetologi och Metabolism, SU/Sahlgrenska sjukhuset

⁶ Capio Axess vårdcentral Göteborg, Institutionen för Medicin, Sahlgrenska Akademin,
Göteborgs Universitet

⁷ Avdelningen för gastrokirurgisk forskning och utbildning, Institutionen för kliniska vetenskaper,
Göteborgs Universitet; och Koncernstab Hälso- och sjukvård, Koncernkontoret VGR

* Projektledare

Publicerad december 2015

2015:84

Suggested citation: Eliasson B, Larsson I, Liljegren A, Samuelsson O, Sandqvist M, Svanberg T, Werling M, Wiklund M, Bergh C. Icke-kirurgisk behandling av övervikt och fetma. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2015. HTA-rapport 2015:84

Innehållsförteckning

1.	Förkortningar.....	4
2.	Sammanfattning,Abstract.....	5
3.	Projektdeltagare, frågeställare.....	11
4.	Aktuell sjukdom och vård - om fetma och dess följder	13
5.	Aktuell teknologi.....	18
6.	Evidensprövning.....	21
7.	Sammanfattning av resultat.....	22
	Intervention med orlistat	22
	Intervention med beteendeterapi	24
	Intervention med fysisk aktivitet.....	28
	Intervention med kost och lågenergipulver.....	32
	Intervention Mobil- eller webbapplikationer	53
	Intervention Kombination, olika åtgärder i kombination (1-5).....	56
8.	Etiska aspekter.....	64
9.	Organisationen	64
10.	Ekonomiska aspekter.....	64
11.	Kunskapsluckor.....	65
12.	Diskussion	67

Bilagor

Bilaga 1 Litteratursökningsprocessen

Bilaga 2 Inkluderade artiklar

Bilaga 3 Exkluderade artiklar

Bilaga 4 Resultattabeller per utfallsmått

Bilaga 5 Etiska aspekter

1. Förkortningar

BMI	Body mass index (kg/m ²)
C	Control group
DBP	Diastolic blood pressure
DBT	Diastoliskt blodtryck
FaR	Fysisk aktivitet på recept
I	Intervention group
LED	Low energy diet (lågenergipulverdiet)
RCT	Randomized clinical trial (randomiserad klinisk prövning)
SBP	Systolic blood pressure
SBT	Systoliskt blodtryck
SF	Short Form (Quality of Life questionnaire)
SR	Systematic review (systematisk litteraturöversikt)
VLCD	Very low calorie diet (lågenergipulverdiet)

2. Sammanfattning

Bakgrund

Övervikt och fetma ökar risken för en rad olika sjukdomstillstånd, funktionsnedsättningar och förtida död. Risken ökar med graden av fetma. Fetma definieras som ett Body Mass Index (BMI) lika med eller över 30 kg/m² och övervikt som ett BMI mellan 25-29,9 kg/m². Förekomsten av fetma i Västra Götaland är liksom i hela Sverige i dag cirka 14 % hos den vuxna befolkningen. Det finns klara samband mellan fetma och socioekonomiska faktorer som utbildning, sysselsättning och inkomst.

Behandling av fetma innefattar idag tre huvudsakliga typer av interventioner: livsstilsmodifierande åtgärder, läkemedelsbehandling och kirurgi. Fetmakirurgi används idag hos patienter med BMI lika med eller över 40 kg/m² eller ett BMI lika med eller över 35 kg/m² vid samtidig fetmarelaterad komplicerande sjukdom. Livsstilsmodifierande åtgärder och läkemedelsbehandling används således för majoriteten av alla med övervikt och fetma.

I Sverige är orlistat det enda läkemedlet som är registrerat för behandling av fetma. Livsstilsmodifierande åtgärder kan delas in i olika typer av kostinterventioner, beteendeterapi, ökad fysisk aktivitet, IT-baserade råd om kost och livsstil, eller olika kombinationer av dessa åtgärder.

Frågeställning

Hur effektiva är behandlingar med orlistat, beteendeterapi, ökad grad av fysisk aktivitet, kostinterventioner, kostråd och stöd med IT-baserade applikationer var för sig, eller i olika kombinationer, med avseende på mortalitet/sjuklighet och viktnedgång, vid behandling av vuxna med övervikt och fetma jämfört med annan konventionell icke-kirurgisk behandling?

Metoder

Litteraturen inom området är mycket omfattande. Litteratursökningarna begränsades därför initialt till att identifiera systematiska översikter (SR) baserade på enbart randomiserade, kontrollerade studier (RCT). Dessa sökningar kompletterades därefter i oktober 2014 med RCT som publicerats efter de systematiska översikterna. Totalt har 46 SR och 79 RCT inkluderats i rapporten.

Resultat

Endast en studie är publicerad som utvärderat effekterna av icke-kirurgisk viktreduktion på mortalitet och sjuklighet i hjärt- och kärlsjukdom. Den jämförde effekterna av kombinerad intervention i form av beteendeterapi, kostrådgivning och fysisk aktivitet ("intensiv livsstilsintervention") med vanlig livsstilsmodifierande rådgivning hos över 5000 patienter med diabetes mellitus typ 2 och samtidig övervikt eller fetma och. I genomsnitt hade dessa patienter ett BMI på 36 kg/m² vid studiens start. Uppföljningstiden var i genomsnitt cirka 10 år när studien avbröts på grund av att man inte kunde observera några skillnader i vare sig mortalitet eller i insjuknande i hjärt- och kärlsjukdom. När det gäller samtliga övriga studier med syfte att reducera vikten hos patienter med övervikt eller fetma har ingen rapporterat data på dessa två kritiska utfallsmått. Syftena med dessa studier har i stället varit att utvärdera olika interventioner på andra utfallsmått såsom vikt, BMI, midjeomfång, glukosmetabolism, blodtryck och livskvalitet.

Genomgående för samtliga studier är att omfattning och intensitet av de råd, i form av konventionella dietära och livsstilsmodifierande råd, som getts till patienterna i kontrollgrupperna är mycket dåligt beskrivna. I många studier har även patienterna i kontrollgrupperna minskat sin vikt och förbättrat sina riskfaktorer. De förändringar man observerat i kontrollgrupperna varierar med en viktnedgång på 3 – 10 kg, ett minskat midjeomfång med 2 – 10 cm, och en reduktion av blodtrycket med 2 – 10 mm Hg jämfört med studiens start. De rapporterade effekterna kan därför betraktas som nettoresultatet av den specifika åtgärden eller av den intensifierade rådgivningen utöver vad som kan uppnås med allmänna råd att modifiera sin kost- och livsstil.

Resultaten i denna sammanfattning hänför sig i första hand till vad som redovisats i SR, i form av skillnader mellan intervention och kontroll. Störst absolut viktnedgång noterades med någon form av diet. Den absoluta viktnedgången för olika dieter varierade mellan 2 kg och 20 kg efter 6 månader.

Intervention med läkemedlet orlistat

Fem systematiska översikter inkluderande 10 - 29 RCT vardera och två senare publicerade RCT har rapporterat om effekterna av orlistat.

Vid jämförelse med placebo resulterar orlistatbehandling i

- en större viktminskning med en skillnad på 2,3 till 2,9 kg under en uppföljningstid upp till två år.
Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).
- en större minskning av midjeomfånget med en skillnad på 2,6 cm under en uppföljningstid på ett år.
Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕)
- en sänkning av fastebloodsocker med en skillnad på 0,12 – 0,50 mmol/l under en uppföljningstid upp till två år.
Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Intervention med beteendeterapi

Nio systematiska översikter, inkluderande 3 - 47 RCT vardera och 15 senare publicerade RCT har rapporterat effekterna av olika typer av beteendeterapi

Vid jämförelse med ordinarie omhändertagande resulterar beteendeterapi i

- en större viktminskning med en skillnad på 1,2 till 4,7 kg under en uppföljningstid upp till fyra år.
Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).
- troligen ett bättre bibehållande av den uppnådda viktreduktionen under en uppföljningstid upp till två år .
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).
- en större minskning av midjeomfång med en skillnad på 2,7 cm under en uppföljningstid på ett och ett halvt år.
Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).
- kan resultera i en större sänkning av systoliskt blodtryck (SBT) med en skillnad på drygt 2 mm Hg och diastoliskt blodtryck (DBT) med en skillnad på knappt 2 mm Hg under en uppföljningstid upp till två år.
Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).

Intervention med fysisk aktivitet

Åtta systematiska översikter, inkluderande 3 - 43 RCT vardera och 11 senare publicerade RCT har rapporterat effekterna av olika grad och typ av fysisk aktivitet.

Vid jämförelse med ordinarie omhändertagande resulterar ökad fysisk aktivitet

- troligen i liten eller ingen skillnad i viktminskning under en uppföljningstid upp till ett och ett halvt år.
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).
- troligen i en liten skillnad i minskning av midjeomfång på cirka 2 cm under en uppföljningstid upp till ett och ett halvt år.
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).
- troligen i en något större minskning eller ingen förändring av blodtrycket under en uppföljningstid upp till ett år.
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).
- kan resultera i en liten förbättring eller ingen skillnad i glukosmetabolismen under en uppföljningstid upp till ett och ett halvt år.
Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).
- det är osäkert om fysisk aktivitet förändrar patienternas livskvalité.
Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

Intervention med kost och låg-energipulver

För interventioner avseende kost och låg-energipulver utgick vi från SBU-rapporten *Mat vid fetma* (SBU 2013) samt tre senare publicerade SR (inkluderande 19-48 RCT vardera) och 21 RCT.

- Flera kostsammansättningar exempelvis lågkolhydratkost, lågfettkost, högproteinkost och kost med lågt glykemiskt index kan ge en liten till stor viktminskning (2-20 kg) på sex till 24 månaders sikt. Skillnaderna mellan en viss diet jämfört med en annan diet var signifikant i fyra av nio kostjämförelser. I de övriga fem var skillnaderna inte statistiskt signifikanta (GRADE ⊕○○○ till ⊕⊕⊕⊕).
Lågenergipulver (VLED/LED) ger större viktminskning jämfört med förändrad kost samt ett bättre bibehållande av vikt om lågenergipulver eller motsvarande utgör en del av måltiderna jämfört med matvanor utan inslag av måltidsersättning (GRADE ⊕⊕⊕⊕). Avgörande faktorerna för framgångsrik kostbehandling av fetma är graden av energirestriktion och följsamheten till denna över tid.
- För sex av de 10 kostinterventionerna (sammanlagt 11 RCT) redovisades en minskning av midjeomfång mellan 1,7 till 14 cm på 6 till 12 månaders tid. I två av de sex kostinterventionerna var det en statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vid antingen 6 månader eller 12 månader (GRADE ⊕○○○ till ⊕⊕⊕○).
- För fyra av de 10 kostinterventionerna (sammanlagt sex RCT och en SR) redovisades förändringar av blodtryck. SBT gick ned 0,5-12 mm och DBT 0-9 mm på 6 till 12 mån tid. Inga signifikanta skillnader mellan grupperna noterades.
Olika kostinterventioner leder till inga eller små skillnader i blodtrycksförändring. (GRADE ⊕○○○ till ⊕⊕⊕○).

Intervention med stöd av mobil- eller webbaserade applikationer

Tio systematiska översikter, inkluderande 5-23 RCT vardera och 16 senare publicerade RCT har rapporterat effekterna av olika typer av IT-baserade diet- och livsstilsråd.

Vid jämförelse med ordinarie omhändertagande resulterar webbaserade applikationer i

- en större viktminskning med en skillnad på 0,5 till 2,5 kg under en uppföljningstid upp till tre år.
Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).
- bättre bibehållande av den uppnådda viktreduktionen med en skillnad på cirka 1 kg under en uppföljningstid upp till ett år.
Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).
- troligen i en liten förbättring eller i ingen skillnad i reduktion av blodtrycket under en uppföljningstid upp till två år.
Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).
- IT-baserade applikationer kan resultera i liten eller ingen skillnad i patienternas livskvalité.
Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).

Intervention med kombinationer av olika viktreducerande åtgärder

En randomiserad, kontrollerad studie utvärderade effekterna av en kombination av beteendeterapi, kostrådgivning och fysisk aktivitet ("intensiv livsstilsintervention") på mortalitet och hjärt- och kärlsjukdom hos överviktiga patienter med diabetes mellitus typ 2. Denna studie, Look AHEAD-studien inkluderade drygt 5000 patienter och avbröts i förtid efter en medeluppföljningstid på knappt 10 år.

Vid jämförelse med ordinarie omhändertagande resulterade den intensiva livsstilsinterventionen

- troligen i liten eller ingen skillnad i mortalitet.
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).
- troligen i liten eller ingen skillnad i hjärt- och kärlsjukdom.
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).

Elva systematiska översikter, inkluderande 9 - 84 RCT vardera. Sexton nytillkomna RCT har rapporterat effekterna av olika kombinationer av viktreducerande åtgärder.

Vid jämförelse med ordinarie omhändertagande resulterade kombinerade åtgärder i

- en större viktminskning med en skillnad på 1,25 till 7,7 kg under en uppföljningstid upp till ett och ett halvt år.
Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).
- bättre bibehållande av den uppnådda viktreduktionen med en skillnad på cirka 1,5 kg under en uppföljningstid upp till ett år.
Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).
- troligen till en större minskning av midjeomfånget med en skillnad på 2,7 - 3,2 cm under en uppföljningstid på tre år.
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).
- troligen en större reduktion av systoliskt blodtryck (SBT) med en skillnad på upp till 4 mm Hg och diastoliskt blodtryck (DBT) med en skillnad på drygt 1 mm Hg under en uppföljningstid upp till ett år (3 SR).
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).
- troligen olika förändringar av fastebloodsocker med en skillnad på 0,2 mmol/l högre till 0,3 mmol/l lägre under en uppföljningstid upp till tre år.
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).
En stor RCT hos patienter med nedsatt glukostolerans visade att risken att utveckla typ 2 diabetes mellitus under 4 års uppföljning minskade med 39 %.

Sammanfattande synpunkter

Denna HTA-rapport omfattar det vetenskapliga underlaget och slutsatser för metoder för behandling av övervikt och fetma utan fetmakirurgi. Metoderna som granskats inkluderar läkemedelsbehandling, beteendeterapi, fysisk aktivitet, kost och lågenergipulver, mobil/web-applikationer samt kombinationer av dessa.

Endast en studie med primärt syfte att studera om icke-kirurgisk viktreduktion tillsammans med andra livsstilsmodifierande åtgärder kan minska mortaliteten och insjuknandet i hjärt- och kärlsjukdom har genomförts och publicerats. Den följde överviktiga patienter med typ 2 diabetes mellitus under i genomsnitt knappt 10 år. Då man inte kunde observera någon effekt på vare sig dödlighet eller insjuknande i hjärt- och kärlsjukdom avbröts studien några år i förtid. Bara ett fåtal studier är publicerade om effekter av icke-kirurgisk viktintervention på nyinsjuknande i typ 2 diabetes mellitus. I en av dessa studier minskade incidensen av typ 2-diabetes med nästan 40 procent. I två andra diabetespreventionsstudier, som ingår i systematiska översiktsstudier i underlaget, minskade nyinsjuknande i typ 2-diabetes med 58 procent i vardera av studierna. (Knowler et al. 2002, Tuomilehto et al. 2001)

Med avseende på viktförändring ger interventionerna, oberoende av metod, en minskning på 6-12 månaders sikt med 2-14 kg, ett minskat midjeomfång med 2-10 cm samt ett minskat blodtryck med 2-10 mm Hg. I några av kostinterventionsstudierna har man uppnått en viktminskning om 10-20 kg på 6-12 månaders sikt. I de interventioner där man kombinerat energireducerad kost med fysisk aktivitet, beteendeterapi och/eller läkemedelsbehandling (Orlistat) har man funnit en viktreduktion med 1,4–14,3 kg. I de allra flesta studier av viktreducerande åtgärder har kontrollgrupperna inte varit obehandlade. Även patienterna i kontrollgrupperna har fått "ordinarie", "sedvanligt" eller "konventionellt" omhändertagande. Omfattningen och intensiteten i de behandlingsråd, i form av olika kost- och livsstilsmodifierande råd, som getts till dessa patienter är vanligen inte redovisade. I många studier har även dessa patienter gått ned 3 – 10 kg i vikt, minskat midjeomfånget med 2 – 10 cm, och blodtrycket med 2 – 10 mm Hg under uppföljningstiden. Begränsningar i studierna är att omfattningen och intensiteten i studiernas olika interventioner varierar mellan studierna och att de vanligtvis inte är redovisade samt att studierna ofta har en begränsad uppföljningstid.

Den vetenskapliga evidensstyrkan för dessa effekter är stark, eller måttligt stark, men de är ur klinisk aspekt generellt sett små (för viktreduktion < 5 kg) till måttliga (för viktreduktion 5-10 kg). För flera kostrådsprogram kan en större (18-20 kg) viktreduktion uppnås. När det gäller olika åtgärders effektivitet i att bibehålla uppnådd vikt har genomförda studier inte haft längre uppföljningstider än två år. Skillnaderna i dessa studier mellan särskilda interventionsprogram och sedvanligt omhändertagande är små (1,5 – 3,5 kg). Resultaten indikerar att de viktigaste faktorerna för framgångsrik behandling är energirestriktion och följsamhet.

Background

Overweight and obese people are at increased risk for diabetes mellitus, cardiovascular disease, functional disabilities and premature death. Obesity is defined as a Body Mass Index (BMI) above 30 kg/m² and overweight as a BMI between 25-29.9 kg/m².

Treatment options for overweight and obesity include lifestyle modifications, pharmacological treatment and bariatric surgery. Surgery is currently used in patients with a BMI above 40 kg/m² or a BMI above 35 kg/m² with concomitant obesity-related complications. Thus, the majority of overweight and obese patients are treated non-surgically with lifestyle modifications and pharmacological intervention. In Sweden orlistat is the only registered drug for treatment of obesity. Lifestyle modification include dietary changes, behavioral therapy, increased exercise, mobile- and web-applications supporting lifestyle modification, and combinations of any of these interventions.

Objective

To evaluate the effectiveness of treatment with the drug orlistat, specified patient behavioural programmes, increased degree of physical activity, different specified dietary interventions, supporting mobile- and web-applications, or combinations of these interventions with regard to mortality, morbidity and weight reduction compared to usual non-surgical care.

Search methods and selection criteria

The literature on treatment of overweight and obesity is extensive and there are numerous systematic reviews. The literature search was done in two steps. In April 2014 the systematic literature search in the databases PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library was limited to systematic reviews (SR) of randomised, controlled trials (RCT). In October 2014, an additional literature search was performed to identify relevant RCTs published after the latest published SR.

Data collection and analysis

For each main type of intervention two authors independently assessed the SRs and RCTs for inclusion and extracted relevant data. The AMSTAR checklist was used to assess the methodological quality of SR, and checklist from the Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU) was used to assess the quality of RCT.

Main results

Forty-six SRs and 79 RCTs were included. Only one RCT evaluated and reported the critical outcomes mortality and cardiovascular morbidity using a combined non-surgical intervention (behavioral therapy, dietary advice and increased physical activity) with the aim to reduce weight. It included 5000 overweight or obese patients (mean BMI 36 kg/m²) with type 2 diabetes mellitus. Mean follow up was 10 years when the trial was stopped early on the basis of a futility analysis that showed no differences in mortality and cardiovascular morbidity between “intensive lifestyle intervention” and usual care (i.e. “diabetes support and education control intervention”). All other identified trials studied the effects on outcome variables such as weight, BMI, waist circumference, glucose metabolism, blood pressure and health related quality of life. A common feature of the included trials is poorly described interventions as well as poorly described follow-up procedures in the control groups. Control group patients in many of these trials improved their risk factor profile with 3–10 kg reduced weight, 2–10 cm reduced waist circumference and 2–10 mm Hg lower blood pressure compared to baseline.

Five SRs and two RCTs published later evaluated orlistat treatment. Orlistat resulted in 2.3 to 2.9 kg larger weight reduction compared to placebo at two years (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Nine SRs and 15 RCTs published later evaluated the effects of behavioral therapy compared with usual care. Behavioral therapy resulted in a larger weight reduction (1.2 to 4.7 kg) during up to four years follow-up (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Increased exercise interventions were evaluated in eight SRs and 11 RCTs published later. There is probably little or no difference in weight reduction by increased exercise compared to usual care (GRADE ⊕⊕⊕○).

Many different types of diets designed to reduce weight were compared with one another or usual care. The HTA report from the SBU 2013, three other SRs and 21 RCTs were included in the assessment. Low-carbohydrate diets, low-fat diets and diets with a low glycemic index compared with different control treatments resulted in weight reductions of 2–20 kg (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Ten SRs and 16 RCTs published later evaluated the effects of dietary and lifestyle modifying advice supported by mobile- and web applications. In comparison with usual care such support resulted in a greater weight reduction of 0.5 to 2.5 kg during up to three years follow-up (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Only one RCT was designed to study the critical outcomes mortality and cardiovascular morbidity comparing combined lifestyle modifications with usual care. It was terminated early since a futility analysis showed no differences for these critical outcomes. Conclusion: intensive lifestyle intervention probably results in little or no difference in mortality and morbidity (GRADE ⊕⊕⊕○). Eleven SRs and 16 RCTs published later evaluated the effects of various combinations of dietary and lifestyle modifying programs. Such programs resulted in a greater weight reduction of 1.2 to 7.7 kg during up to 1.5 years follow-up (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Authors' conclusions

Most non-surgical intervention programs aimed to reduce weight in overweight and obese subjects result in a modest weight reduction of about 5 to 10 kg, although weight reduction can be substantial in individual patients. It is unclear whether such weight reductions are associated with beneficial effects on mortality or cardiovascular morbidity.

The above summaries were written by representatives from the HTA-centrum. The HTA-report was approved by the Regional board for quality assurance of activity-based HTA. The abstract is a concise summary of the results of the systematic review. The Swedish summary is a brief summary of the systematic review intended for decision makers, and is ended with a concluding summary.

Christina Bergh, Professor, MD

Head of HTA-centrum of Region Västra Götaland, Sweden, 2015-09-30

Christina Bergh

MD, Professor

Elisabeth Hansson-Olofsson

PhD, Senior lecturer

Magnus Hakeberg

OD, Professor

Lennart Jivegård

MD, Senior university lecturer

Jenny Kindblom

MD, Associate professor

Anders Larsson

MD, PhD

Olle Nelzén

MD, Associate professor

Christian Rylander

MD, PhD

Ola Samuelsson

MD, Associate professor

Ninni Sernert

Associate professor

Henrik Sjövall

MD, Professor

Petteri Sjögren

DDS, PhD

Maria Skogby

RN, PhD

Annika Strandell

MD, Associate professor

Therese Svanberg

HTA-librarian

3. Projektdeltagare, frågeställare

Denna HTA-rapport ingår i uppdraget för Regionalt Obesitascentrum i Västra Götalandsregionen, (VGR) undertecknat av Hälso- och sjukvårdsdirektören Ann Söderström.

Ansvarig från projektgruppen

Björn Eliasson

Överläkare, adjungerad professor

Regionalt obesitascentrum, Verksamhetsområde Medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, (SU)/Sahlgrenska

Deltagare i projektgruppen

Ingrid Larsson, Klinisk näringsfysiolog, med dr. Sektionen för Gastroenterologi och Hepatologi, Enheten för Klinisk Nutrition och Obesitasmottagningen, verksamhetsområde Medicin, SU/Sahlgrenska sjukhuset.

Madeléne Sandqvist, Specialist i Internmedicin, Endokrinologi och Diabetologi, med dr. Sektionen för Endokrinologi, Diabetologi och Metabolism, SU/Sahlgrenska sjukhuset.

Malin Werling, ST-läkare allmänmedicin, med dr, Capio Axess vårdcentral Göteborg, Institutionen för Medicin, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs Universitet

Malin Wiklund, Specialistsjukgymnast, med dr. Avdelningen för gastrokirurgisk forskning och utbildning, Institutionen för kliniska vetenskaper, Göteborgs Universitet; och Koncernstab Hälso- och sjukvård, Koncernkontoret, VGR.

Deltagare från HTA-centrum

Christina Bergh, professor, HTA-centrum.

Ola Samuelsson, docent, HTA-centrum.

Ann Liljegren, bibliotekarie, SU/Sahlgrenska sjukhuset.

Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie, SU/Sahlgrenska sjukhuset.

Externa granskare

Robert Eggertsen, professor i allmänmedicin, distriktsläkare, verksamhetschef Mölnlycke vårdcentral.

Elisabeth Hansson, med dr, universitetslektor, Institutionen för vårdvetenskap, Göteborgs Universitet

Hans Axelsson, med dr, överläkare, sektionschef verksamhet Kirurgi, SU/Sahlgrenska sjukhuset.

Bindningar eller jäv för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen.

Det föreligger inga bindningar eller jäv.

Projektid

Projektet har pågått under perioden 2014-01-30 – 2015-09-30

Sista uppdatering av artikelsökning oktober 2014.

4. Aktuell sjukdom och vård - om fetma och dess följder

Fetma medför ökad risk för en rad olika sjukdomstillstånd, funktionsnedsättningar och förtida död (Haslam et al. 2005). Gradering av vikt och fetma baseras på en WHO-rapport (WHO, 2000) och olika BMI-intervall (Body Mass Index, kroppsmasseindex, kg/m²).

	BMI (kg/m ²)
Undervikt	<18.5
Normalvikt	18.5-24.9
Övervikt	25-29.9
Fetma (grad 1)	30-34.9
Fetma (grad 2)	35-39.9
Fetma (grad 3)	≥40

Risken för olika typer av sjuklighet tilltar vid ökande vikt (Haslam et al. 2005). De epidemiologiska sambanden mellan kroppsvikt, sjuklighet och död har dock studerats nyligen och är inte helt samstämmiga avseende BMI-nivå med lägst risk. Risken för död i populationer i industrialiserade länder har i en stor studie rapporterats vara lägst i BMI-intervall 22.5-25 kg/m² och ökade därefter med ökad BMI (Prospective Studies Collaboration, Lancet 2009). Denna analys baserades på sammanlagda individuella data på knappt 900 000 individer som deltagit i 57 observationsstudier och BMI indelades i multiplar av 2.5 kg/m². I en annan typ av studie, en meta-analys, av Flegal och medarbetare jämfördes dödlighet hos nästan 3 miljoner normalviktiga, överviktiga och obesa individer från 97 publikationer (Flegal et al, JAMA, 2013). Normalt var ett BMI i intervallet 18.5 –24,9 kg/m² (se tabell ovan). Övervikt och fetma indelades graderingarna enligt tabellen ovan. I denna meta-analys fann man att BMI lika med eller större än 35 kg/m² var associerad med ökad dödlighet jämfört med normalvikt medan det däremot inte var någon signifikant skillnad i dödlighet mellan de med BMI 30-34,9 kg/m² och normalviktiga studiegrupper. Dessa två analyser baserades på 19 olika studier (30 publikationer) vilka sammanlagt inkluderade knappt 400 000 individer.

- Risk för förtida död.
- Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
- Påverkan för funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

Prevalens av fetma

Enligt Folkhälsomyndigheten har prevalensen av fetma i åldern 16-84 år stigit från 11 % till 14 % i Västra Götalandsregionen (VGR) mellan 2004 och 2014, vilket motsvarar fetmaförekomsten i riket (<http://www.folkhalsomyndigheten.se>). I skriften ”BEHOVSSTYRNING — Behovsanalys med åtgärdsförslag” publicerad av VGR 2014 bekräftas också att det finns stora skillnader i förekomsten av fetma mellan Göteborg och landsbygden, men också mellan stadsdelarna i storstaden. Det finns också tydliga samband mellan fetma och stigande ålder samt socioekonomiska faktorer som utbildning, sysselsättning och inkomst.

Nuvarande handläggning av fetma inom primärvård och specialiserad slutenvård

Handlingsprogrammet mot övervikt och fetma i Västra Götalandsregionen lanserades den 29 september 2008. Innehållet i handlingsprogrammet med relaterad extern, delvis kontinuerligt uppdaterad information, finns tillgänglig online (<http://www.vgregion.se/sv/Regionkansliet/Halso--och-sjukvardsavdelningen/Strategisk-utvecklingsenhet/Beslutstod-for-handlingsprogram-mot-overvikt-och-fetma/>), och omfattar information om såväl hälsofrämjande och förebyggande åtgärder, som behandling av fetma. I detta beslutsstöd finns angivna ansvarsområden för olika instanser, vårdnivåer och vårdenheter, inklusive allmänmedicin och specialiserad vård.

Allmänmedicin - målgrupper:

- Patienter med fetma ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$),
- Patienter med avancerad bukfetma med midjeomfång $> 88 \text{ cm}$ (kvinnor) respektive $> 102 \text{ cm}$ (män) och som samtidigt har en ökad risk för eller redan har manifest kardiovaskulär sjukdom eller diabetes.
- Riskgrupper; faktorer som medverkar till fetma och försvårar behandling är till exempel ärftlighet för fetma och patienter som medicinerar med läkemedel som kan inducera fetma; fetmarelaterade tillstånd som medför ökad risk för hjärtkärlsjukdom är typ 2-diabetes, samtidig hypertoni, blodfettrubbningar och fettlever.

Länssjukvården - målgrupper:

- Patienter med fetma ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) och/eller har en avancerad bukfetma med midjeomfång $> 88 \text{ cm}$ (kvinnor) respektive $> 102 \text{ cm}$ (män), och som samtidigt har en ökad risk för eller redan har manifest kardiovaskulär sjukdom eller diabetes (dessa patienter hänvisas i första hand till primärvården),
- Patienter med $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$,
- Från primärvården remitterade patienter med, förutom fetma, komplicerande sjukdomar som kräver utvidgad utredning och ett fördjupat ställningstagande till behandling.

Specialiserad vård - målgrupper:

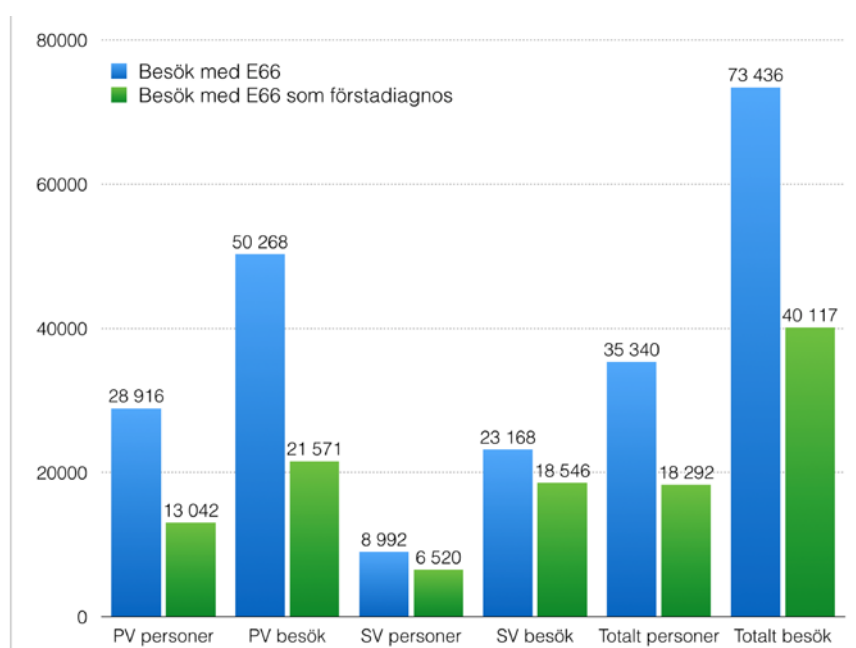
- Patienter med fetma grad 2 ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) med komplicerande sjukdom, som till exempel diabetes, och som genomgått tidigare behandling inom primärvård eller länssjukvård, och som har en ökad risk för att drabbas av komplikationer, till exempel kardiovaskulär sjukdom,
- Patienter med $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ där kirurgisk behandling är motiverad med följande operationsindikationer: $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ eller $\text{BMI} \geq 35$ och komplicerande sjukdom; (typ 2-diabetes, fetmarelaterad kardiomyopati, svår sömnapné, lungemboli, venösa bensår, pseudotumor cerebri); patienten bör också tidigare ha gjort seriöst viktminskningsförsök,
- Patienter med $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ där fetmakirurgi inte är aktuell, eller svårbedömd.

Den behandling som ska erbjudas är motiverande samtal och livsstilsmodifierande insatser, eventuellt med stöd av psykologisk terapi. Behandlingen bör ske i multidisciplinära team. Kostråd/kostbehandling samt råd om fysisk aktivitet, inklusive Fysisk Aktivitet på Recept (FaR), är stommen i åtgärds paketet, men vid behov kan farmakologisk behandling eller Very Low Calorie Diet (VLCD; numera LED, lågenergi-diet) läggas till. Det sistnämnda kräver dock vanligen samråd med dietist med erfarenhet av denna behandling. Riskfaktorer för annan sjuklighet ska kontrolleras och behandlas. Patienter som genomgått fetmakirurgi (se nedan) kontrolleras på den opererande enheten under första året, och därefter årligen i primärvården.

Specialistvård på regionnivå bör omfatta både medicinsk och kirurgisk behandling. Den medicinska behandlingen bör omfatta en kombination av kostrådgivning, fysisk aktivitet, kognitiv beteendeterapi, läkemedelsbehandling och behandling med LED. Åtgärderna bör i största möjliga omfattning kombineras för att optimera effekten av behandlingen. För vissa patienter kan kirurgisk behandling vara aktuell.

Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år.

Antalet i patienter som vårdats i öppenvård i VGR under 2014 illustreras i Figur 1. Data talar för att antalet personer med fetma som huvudsaklig anledning till besök i primärvården var drygt 13 000 med i genomsnitt färre än två besök per år. I specialistvården var antalet cirka 6500 personer med i genomsnitt tre besök per år.

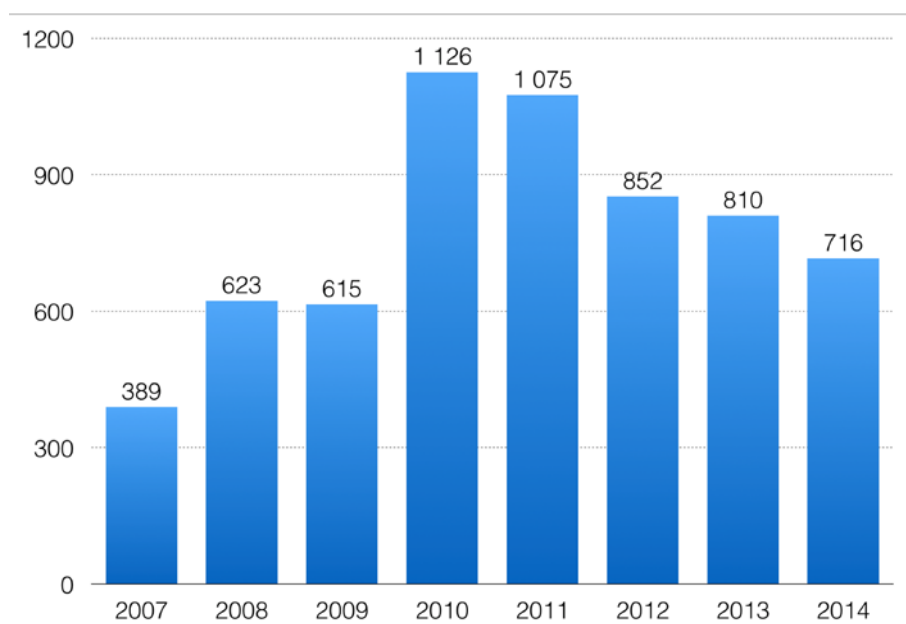


Figur 1. E66, ICD-kod för olika fetma-relaterade diagnoser. PV, Primärvård; SV, Specialiserad vård, i VGR 2014

Det totala antalet personer som setts vid öppenvårdsbesök (primär- och specialistvård) var drygt 35 000 med knappt två besök per person (totalt 73 436 besök). I drygt 44 000 av dessa besök har en åtgärdskod registrerats, varav de vanligaste var:

1. Nutritionsbehandling, individuellt anpassad kost
2. AUDIT avseende alkoholproblematik
3. Rådgivande samtal om fysisk aktivitet
4. Utfärdande av recept på fysisk aktivitet (FaR)
5. Enkla råd om fysisk aktivitet
6. Stöd för viktminskning

Regionalt obesitascentrum i VGR har under åren 2011-2013 tagit emot cirka 2000 remisser per år för specialistvård. Antalet remisser 2014 var 1836. Antalet fetmaopererade patienter från VGR illustreras i Figur 2. Flest operationer gjordes under 2010 och 2011, (ca 1100/år) varefter antalet sakta minskat till 714 år 2014. Detta antal följer ett mönster som ses i hela Sverige, och som anses förklaras av ett stort behov av fetmakirurgi som stabiliserats något.



Figur 2. Antal fetmaoperationer i VGR åren 2007-2014.

5. Aktuell teknologi

Detta HTA-projekt syftar till att utreda effekterna på övervikt och fetma, fetmarelaterad sjuklighet och andra fetmarelaterade mått och riskfaktorer, av farmakologiska och livsstilsmodifierande åtgärder enligt nedan:

- läkemedlet orlistat
- beteendeterapi
- fysisk aktivitet
- kost eller lågenergipulver
- råd om kost och motion via mobiltelefon- eller webbapplikationer
- olika kombinationer av ovanstående

Effekterna av kirurgisk behandling av fetma har inte utvärderats i detta HTA-projekt. En sådan utvärdering är gjord på uppdrag av SKL 2011 (Nationella medicinska indikationer för fetmakirurgi och kvalitetskrav för producenter av fetmakirurgi. Förslag från arbetsgrupp till Nätverket för Hälso- och Sjukvårdsdirektörer i Sverige (HSDir). 2011-02-03)

Det finns en omfattande vetenskaplig litteratur som framhåller i synnerhet beteendeterapi, kostförändringar och fysisk aktivitet, samt kombinationer av dessa, som grunden för behandling av fetma. Internationella behandlingsriktlinjer för behandling av fetma och kardiovaskulär prevention rekommenderar följdriktigt dessa metoder i första hand.

Handlingsprogrammet mot övervikt och fetma i Västra Götalandsregionen (2008) redovisar också de komponenter som har förutsättningar att leda till framgångsrik behandling av fetma och som används idag, i varierande omfattning men sannolikt sällan systematiskt. Dessa metoder är i första hand de ovan nämnda, medan orlistat används ibland och beteendeterapi sannolikt sällan. Användning av mobiltelefon- eller webbapplikationer med råd om kost och motion är sannolikt ännu inte använda alls.

Verksamhetens uppfattning är att dessa olika metoder (beteendeterapi, kostförändringar och fysisk aktivitet, samt kombinationer av dessa i första hand) kan ha mycket varierande effekter på individnivå, och sannolikt små eller måttliga effekter på gruppnivå. De används i varierande omfattning i VGR, men har inte varit föremål för en samlad utvärdering. Syftet med denna HTA-rapport är att utvärdera icke-kirurgiska behandlingsmetoder för övervikt och fetma i form av en systematisk litteraturöversikt

Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening

Hur effektiva är olika specifika behandlingar enligt nedan av övervikt och fetma hos vuxna jämfört med annan konventionell icke-kirurgisk behandling med avseende på mortalitet/sjuklighet och viktnedgång?

PICO (P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome)

P: Vuxna ≥ 18 år med BMI ≥ 25 kg/m²*

I: Åtgärder inom hälso- och sjukvården**:

- I1- Orlistat
- I2- Beteendeterapi
- I3- Fysisk aktivitet
- I4- Kost eller lågenergipulver
- I5- Mobil/web-applikationer
- I6- Kombinationer av 1-5

C: Konventionell behandling ***

O: Avgörande för beslut (Critical for decision-making):

- Mortalitet
- Minskad sjuklighet (nedsatt glukostolerans, diabetes, hjärt-kärlsjukdom, ledbesvär, sömnapné, cancer, depression och ångestsyndrom)

Viktiga men inte avgörande för beslut (Important but not critical for decision-making):

- Vikt och BMI
- Blodtryck
- Livskvalitet
- Midjeomfång

Inte viktiga (Not important for decision-making):

- Läkemedelsanvändning

Risker/komplikationer

*På grund av att de flesta studier inte enbart har inkluderat patienter med BMI över 30 kg/m² har patientpopulationen identifierats med ett BMI över 25 kg/m². Studier med enbart patienter i BMI-intervallet 25-30 kg/m² har dock exkluderats.

**Grupperingen (I1-I6) gjordes på grundval av de kända metoder som används och som studerats vetenskapligt. Orlistat är för närvarande det enda tillgängliga läkemedlet på den svenska marknaden för behandling av övervikt och fetma.

*** I allmänhet har patienterna i respektive studies kontrollgrupp alltid erbjudits någon typ av behandling. Detta kan ha varit sedvanlig rådgivning som den erbjuds i klinisk praxis eller någon etablerad metod, som en viss kost eller fysisk aktivitet (se respektive intervention). Med konventionell behandling avses någon typ eller kombination av sådana åtgärder men av mindre intensiv grad eller i mindre organiserad omfattning jämfört med aktuell interventionsgrupp.

Vikt redovisas på två olika sätt;

- 1) skillnader i viktnedgång mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp respektive i absoluta viktförändringar inom respektive grupp efter olika tider, beroende på vad som presenteras i de publicerade artiklarna
- 2) bibehållande av vikten efter uppnådd viktreduktion ("weight maintenance"). Denna variabel mäter i en selekterad grupp patienter som lyckats gå ned ett visst förbestämt antal kg i vikt hur väl denna bibehålls.

Publicerade studier har rapporterat en viktnedgång på minst 5-15 % som relevant (Tsigos et al, 2008).

Vi har i denna rapport bedömt storleken på viktnedgång enligt följande:

Stor viktnedgång:	>10 kg
Måttlig viktnedgång:	5-10 kg
Liten viktnedgång:	< 5 kg

6. Evidensprövning

Sammanfattning av litteratursökning (Appendix 1)

Två bibliotekarier (AL, TS) utförde under maj och oktober 2014 sökningar i databaserna PubMed, EMBASE, Cochrane Library, samt i ett antal kompletterande HTA-databaser. Sökningarna kompletterades med genomgång av referenslistor i relevanta artiklar. Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i appendix 1, tillsammans med referenslistor. Sökningarna som gjordes i maj var utformade för att identifiera systematiska översikter, medan sökningarna som utfördes i oktober utformades för att identifiera de randomiserade kontrollerade prövningar som publicerats efter de inkluderade systematiska översikterna. Minst två personer ur projektgruppen läste abstrakts och sorterade oberoende av varandra bort publikationer som inte uppfyllde PICO-kriterierna. Eventuella meningsskiljaktigheter diskuterades gemensamt. Fulltextartiklar för respektive intervention lästes även de av minst två personer, oberoende av varandra, och därefter beslutades i konsensus vid ett gemensamt möte vilka artiklar som skulle ingå i rapporten.

Litteratursökningarna för systematiska översikter identifierade totalt 2349 artiklar efter exklusion av dubletter. Sökningarna för RCT identifierade totalt 4474 artiklar efter exklusion av dubletter.

2233 systematiska översikter exkluderades efter screening av titlar och abstrakts. Ytterligare 72 exkluderades efter fulltextläsning. Återstående 46 SR har inkluderats i rapporten; 9 för beteendeterapi, 10 för mobil/webb, 5 för orlistat, 8 för fysisk aktivitet, 3 för diet samt 11 för kombination.

4302 RCT exkluderades efter screening av titlar och abstrakts. Ytterligare 93 exkluderades efter fulltextläsning. Återstående 79 artiklar har inkluderats i rapporten; 15 för beteendeterapi, 16 för mobil/webb, 2 för orlistat, 11 för fysisk aktivitet, 21 för diet samt 16 för kombination. En del artiklar kan förekomma flera gånger i olika grupper.

De systematiska översikterna har granskats med AMSTAR-mallen och de randomiserade studierna med mallar från SBU avseende randomiserade kontrollerade prövningar. Ett generellt problem har varit graden av följsamhet (adherence). Detta gäller framför allt kostinterventionerna. Vi har dragit av om drop-outs > 20%. Om drop-outs varit ännu högre (30-50%) har ytterligare avdrag gjorts.

Gradering av evidens

Det vetenskapliga stödet för slutsatserna graderades enligt GRADE. Först graderades de systematiska översikterna (SR) och de randomiserade, kontrollerade studierna (RCT) var för sig. Därefter sammanvägdes de i en gemensam GRADE-bedömning.

7. Sammanfattning av resultat

Intervention med orlistat

I studierna som inkluderats i de systematiska översikterna och i de två senare publicerade RCT har behandling med orlistat jämförts med placebo. Till patienterna i den placebo-behandlade kontrollgruppen har man i allmänhet även gett ”standard dietary or lifestyle advice”.

Omfattningen och intensiteten i dessa behandlingsråd framgår mycket sällan i de aktuella publikationerna. Effekterna av orlistat bör därför betraktas som nettoeffekten av tillägget av läkemedlet utöver effekten av en modifierade kost/livsstil.

Mortalitet

Det saknas studier som utvärderat effekten av orlistat på mortalitet.

Sjuklighet

Det saknas studier som utvärderat effekten av orlistat på diabetes mellitus, hjärt-och kärlsjukdom, ledbesvär, sömnapné, cancer, depression och ångestsyndrom.

Vikt

Orlistats effekter på vikt redovisades i fyra SR. Två bedömdes vara av hög kvalitet och två av måttlig kvalitet. Två av översikterna har inkluderade 22 RCT. Efter den senaste publicerade SR (litteratursökning fram till september 2010) har ytterligare två RCT publicerats. En av dessa var av hög kvalitet. Uppföljningstiden i studierna varierade mellan 4 till 24 månader.

Slutsats:

Orlistat leder till en större skillnad i viktminskning på 2,3 till 2,9 kg jämfört med placebo (SR). Den absoluta nedgången i vikt varierade i orlistat-behandlade patienter mellan 6,1 kg till 8,1 kg och i patienterna i kontrollgrupperna mellan 3,3 till 4,5 kg. I en senare RCT var motsvarande absoluta viktreduktioner 9,5 kg respektive 2,6 kg.

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Midjeomfång

En SR som inkluderat 29 RCT redovisade orlistats effekter på midjeomfång. Den bedömdes vara av måttligt god kvalitet. Ytterligare en RCT som bedömdes vara av hög kvalitet har publicerats efter översiktens sista datum för litteratursökning (juni 2012). Uppföljningstiden i studierna var 12 månader.

Slutsats:

Orlistat leder till en större skillnad i minskningen av midjeomfånget på 2,6 cm jämfört med placebo och 2,3 cm jämfört med sedvanligt omhändertagande. En större effekt noteras i senare RCT. Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Glukosmetabolism

Orlistats effekter på glukosmetabolism redovisades i tre SR. Två bedömdes vara av hög kvalitet och en av måttlig kvalitet. De har inkluderat 12, 6 respektive 10 RCT. En signifikant skillnad till fördel för orlistat noterades. Efter den senaste publicerade systematiska översikten (litteratursökning fram till september 2010) har ytterligare en RCT publicerats. Den bedömdes

vara av hög kvalitet. Uppföljningstiden i studierna har varierat mellan 4 till 24 månader. I RCT:n redovisades effekten på insulinkänslighet. Ingen signifikant skillnad observerades mellan orlistat och placebo.

Slutsats:

Orlistat leder till ett lägre fasteblodssocker med en skillnad mellan aktiv behandling och placebo-behandling på 0,12 mmol/l – 0,50 mmol/.

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Summary of Findings (SoF) – Treatment with orlistat compared to placebo

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect (95 % CI)	Absolute effect ⁱ (For SRs see Appendix)	Certainty of evidence GRADE
Weight	4 SR (n= 3 100- 10 631) 2 RCT (n= 193-254)	<u>In SRs</u> Mean difference at follow-up: - 2.3 to - 2.9 kg (4-24 months) Statistically significant in all SRs	<u>1 RCT</u> At 12 months: - 9.5 kg compared to -2.6 kg p < 0.05	⊕⊕⊕⊕ High
Waist circumference	1 SR (29 RCTs No. patients not reported) 1 RCT (n=254)	<u>In SRs</u> <u>Orlistat vs standard care</u> Mean difference at follow-up: - 2.3 cm (12 months) <u>Orlistat vs placebo</u> Mean difference at follow-up: -2.6 cm (12 months) Statistically significant in all SRs	<u>1 RCT</u> At 12 months: - 7 cm compared to - 2 cm p < 0.05	⊕⊕⊕⊕ High
Fasting Glucose	3 SR (n=4 000 – 4 441)	<u>In SRs</u> Mean difference at follow-up: -0.12 to -0.50 mmol/l (4-24 months) Statistically significant in all SRs	<u>1 RCT</u> At 12 months: HOMA-IR: -2.1 compared to - 1.4	⊕⊕⊕⊕ High
HOMA-IR	1 RCT (n=254)		Non-significant	

Footnote:

i. Mean baseline value minus post-study value in intervention group compared to control group

Intervention med beteendeterapi

I studierna som utvärderat effekter av beteendeterapi har man i interventionsstudien gett olika former av beteendeterapi med olika intensitet studierna emellan. Samtliga terapier har haft som syfte att förändra den enskilda deltagarens beteende i levnadsvanor som gynnat viktändring. Deltagarna i kontrollgrupperna har vanligtvis fått skriftligt material om viktnedgång och/ eller hälsosamma levnadsvanor, kostråd, allmänna råd om beteendeförändring (*eng. usual/standardised care/ advice*) eller ”självhjälp” (*eng. self-help*).

Mortalitet

Det saknas studier som utvärderat effekten av beteendeterapi på mortalitet.

Sjuklighet

Det saknas studier som utvärderat effekten av beteendeterapi på diabetes mellitus, hjärt-och kärlsjukdom, ledbesvär, sömnapné, cancer, depression och ångestsyndrom.

Vikt

Totalt identifierades nio SR med mellan 1448 och över 16000 studiedeltagare samt 13 RCT med mellan 62 till 590 studiedeltagare. Fyra av SR bedömdes ha hög studiekvalitet, tre ha måttlig kvalitet och en ha låg studiekvalitet. Nio RCT bedömdes ha hög studiekvalitet och fyra ha måttlig studiekvalitet. Utvärderingstiden var mellan 6 månader och 48 månader. I de nio SR varierade den absoluta viktminskningen i interventionsgrupperna mellan - 0,2 till - 1,7 kg (range) upp till - 3,2 till - 13,4 kg (range). Motsvarande resultat i kontrollgrupperna var +0,6 till + 1,8 kg (range) till - 0,5 till - 7,7 kg (range). I RCT varierade den absoluta nedgången i vikt hos patienter med beteendeterapi mellan - 2,1 kg till - 10 kg och hos patienterna i kontrollgrupperna mellan - 0,2 till - 10,7 kg. Viktminskningen i samtliga SR var statistiskt signifikant mellan interventions- och kontrollgrupperna. Det var en statistisk signifikant skillnad i vikt mellan interventions- och kontrollgrupper vid olika tidpunkter i 7 av 13 RCT.

Slutsats:

Beteendeterapi leder till en större skillnad i viktminskning på 1,2 till 4,7 kg jämfört med kontrollgrupper upp till 3 års uppföljning (SR).

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

BMI

Totalt identifierades två SR med totalt 4394 studiedeltagare och två RCT med sammanlagt 351 studiedeltagare. De båda SR bedömdes ha hög kvalitet och de ingående studierna hade uppföljningstid mellan 3 till 18 månader. Skillnaden i BMI mellan interventions- och kontrollgrupperna vid studieavslut var 0,47 kg/m² i den ena och 0,25 kg/m² i den andra SR till fördel för intervention. Skillnaden var bara statistiskt signifikant i den förstnämnda SR.

Slutsats:

Beteendeterapi leder troligen till en något större skillnad i reduktion av BMI på knappt 0,5 kg/m² jämfört med kontrollgrupper under upp till 18 månaders uppföljning (SR).

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).

Bibehållande av uppnådd viktreduktion (weight maintenance)

Totalt identifierades en SR med hög studiekvalitet med 1591 deltagare samt två RCT (en med hög och en med måttlig studiekvalitet) med 241 respektive 419 deltagare. Utvärderingstiden varierade mellan 6 och 30 månader. I den systematiska litteraturoversikten var viktändringen från - 2,54 till + 4,0 kg i interventionsgrupperna samt + 1,5 till + 5,5 kg i kontrollgrupperna (6-24 månader). Endast två studier kunde utvärdera effekten efter 24 månader. Då var inte skillnaden mellan interventionsgrupperna längre statistiskt signifikant.

I RCT med hög studiekvalitet var viktändringen från ± 0 kg till + 3,0 kg i interventionsgruppen jämfört med + 0,5 till + 8,8 kg i kontrollgruppen (6-24 månader). I RCT med måttlig studiekvalitet sågs en viktminskning vid 24 månader om 4,5 till 5,5 kg i interventionsgrupperna jämfört med en ökning på 2,4 kg i kontrollgruppen.

Slutsats:

Beteendeterapi jämfört med sedvanlig vård förbättrar troligen behållande av vikt efter viktminskning på 6 till 18 månaders sikt. Det är osäkert om effekten består under längre tid. Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE $\oplus\oplus\oplus\circ$).

Midjeomfång

Totalt identifierades en SR med hög studiekvalitet med 4427 deltagare samt en RCT med måttlig studiekvalitet med 73 deltagare. Utvärderingstiden var 12 till 18 månader i SR samt 6 månader i RCT. I den systematiska litteraturoversikten minskade midjeomfånget 2,74 cm mer i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna. I RCT minskade midjeomfånget 3 cm i interventionsgruppen och 0,5 cm i kontrollgruppen vid 6 månader.

Slutsats:

Beteendeterapi jämfört med sedvanlig vård minskar midjeomfånget något. Starkt vetenskapligt underlag (GRADE $\oplus\oplus\oplus\oplus$).

Blodtryck

En SR med hög studiekvalitet samt fyra RCT av måttlig studiekvalitet kunde identifieras. SR inkluderade 4427 deltagare. I RCT ingick mellan 94 och 390 deltagare. Utvärderingstiden varierade mellan 6 och 24 månader. I SR minskade det systoliska blodtrycket 2,5 mm Hg mer och det diastoliska blodtrycket minskade 1,9 mm Hg mer i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna. I RCT varierade förändringen i det systoliska blodtrycket mellan + 0,3 till -10 mm Hg i interventionsgrupperna under 6 - 24 månader jämfört med + 0,8 till - 13 mm Hg i kontrollgrupperna. Det diastoliska blodtrycket minskade med - 0,5 mm Hg till - 4 mm Hg i interventionsgrupperna samt - 0,9 till - 4 mm Hg i kontrollgrupperna.

Slutsats:

Beteendeterapi jämfört med sedvanlig vård kan resultera i en liten till ingen skillnad i blodtryck. Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE $\oplus\oplus\circ\circ$).

**Summary of Findings (SoF) -
Behavioral treatment compared to controls**

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect	Absolute effect (For SR see Appendix)	Certainty of evidence GRADE
Weight	9 SR (n >36000) 13 RCT (n=2964)	Mean difference (95%CI) -4.71 (-4.97 to -4.45) kg (12 mo., 6 studies) to -1.23 (-2.28 to -0.18) kg (24 mo. 15 studies) Absolute values: Intervention: (-13.4 to -3.2 kg) to (-1.7 to -- 0.2 kg) Control: (6.9 to -1.0) to (0.6 to 1.8 kg) Statistically significant in all SRs	<u>Average from 13 RCT</u> <u>6 mo</u> I: -2.1 to -10.0 kg C: -0.2 to -10.7 kg n.s. between groups in all 13 RCT <u>12-48 mo</u> I: -1.5 to -7.3 C: -0.2 to -5.5 kg n.s. between groups in all 13 RCT Over time: In 9/13 RCT: p<0.05 In 4/13 RCT: n.s.	⊕⊕⊕⊕ High
BMI	2 SR (n=4394) 2 RCT (n=351)	-0.47 (-0.75 to -0.19) kg/m ² -0.25 (-0.50 to 0.01) kg/m ²		⊕⊕⊕○ Moderate ¹
Weight maintenance	1 SR (n=1591) 2 RCT (n=660)	<u>Range in SR:</u> <u>24 – 120 weeks</u> I: -2.54 to 4.0 kg C: 1.50 to 5.5 kg P<0.05 between groups at 24 weeks n.s. between groups at 120 weeks	6-24 mo I: 0 to 3.0 kg kg C: 0.5 to 8.8 kg	⊕⊕⊕○ Moderate ¹
Waist circumference	1 SR (n=4427) 1 RCT (n=73)	<u>52-76 weeks</u> -2.74 (-4.08 to -1.40) cm	<u>Mean</u> I: 6 mo: -3.0 cm C: 6 mo: -0.5 cm p=0.02 between groups I: p<0.05 over time C: n.s. over time	⊕⊕⊕⊕ High

**Summary of Findings (SoF) -
Behavioral treatment compared to controls forts.**

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Blood pressure	1 SR (n=4427) 4 RCT (n=1199)	Mean difference (95%CI) <u>SBP 6-24 mo</u> -2.48 (-3.25 to -1.71) mm Hg <u>DBP 6-24 mo</u> -1.92 (-2.65 to -1.19) mm Hg	SBP <u>6-24 mo</u> I: +0.3 to -10 mm Hg C: +0.8 to -13 mm Hg I&C: p<0.05 over time (6-12 mo) n.s. between groups at any timepoint DBP <u>6-24 mo</u> I: -0.5 to -4 mm Hg C: -0.9 to -4 mm Hg n.s. over time and between groups	⊕⊕○○ Low ²

Footnotes:

¹ Some study limitations due to drop-out >20%.

² Some study limitations due to drop-out >30%

Intervention med fysisk aktivitet

I de studier som utvärderat effekterna av fysisk aktivitet har graden av fysisk aktivitet i såväl interventionsgrupperna som i kontrollgrupperna varierat mellan de olika studierna. Även övriga kost- och livsstilsråd varierar i de olika studierna. Detta framgår tydligt av sammanställningen i Appendix 2-3-2. Slutsatserna avseende effekterna av den fysiska aktiviteten i sig kan därför endast bli kvalitativa och de kvantitativa utfallsmått som presenteras i Appendix och i SoF-tabellerna bör endast betraktas som exempel på vad som kan uppnås med olika behandlingsprogram.

Mortalitet

Det saknas studier som utvärderat effekten av fysisk aktivitet på mortalitet.

Sjuklighet

Det saknas studier som utvärderat effekten av fysisk aktivitet på diabetes mellitus, hjärt-och kärlsjukdom, ledbesvär, sömnapné, cancer, depression och ångestsyndrom.

Vikt

Effekter av fysisk på vikt redovisades i sex SR. Fem bedömdes vara av hög kvalitet och en av låg kvalitet. Två av översikterna inkluderade 43 respektive 25 RCT. Efter den senaste publicerade SR (litteratursökning fram till december 2013) har ytterligare nio RCT publicerats. Tre av dessa var av hög och två av medelhög kvalitet. Uppföljningstiden i studierna varierade mellan en till 18 månader. Studierna visade olika resultat med såväl reduktion som ökning i vikt hos de studiegrupper som ökat sin fysiska aktivitet.

Slutsats:

Fysisk aktivitet resulterar troligen i en liten viktförändring jämfört med sedvanliga åtgärder. I SR varierade den absoluta förändringen i vikt hos patienter som randomiserats till ökad fysisk aktivitet mellan -1,2 kg till -8,7 kg och hos patienterna i kontrollgrupperna mellan + 0,6 till - 8,4 kg. I RCT varierade motsvarande absoluta viktförändringar mellan -5,2 till - 11 kg i interventionsgrupperna och - 0,1 kg till - 8,1 kg i kontrollgrupperna. Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕O).

BMI

Två SR som inkluderat 9 respektive 43 RCT redovisade effekten av fysisk aktivitet på BMI. Båda översikterna bedömdes vara av hög kvalitet. Efter den senaste publicerade systematiska översikten (litteratursökning fram till december 2013) har ytterligare fyra RCT publicerats. En av dessa bedömdes vara av hög kvalitet och övriga av medelhög kvalitet. Uppföljningstiden i studierna var 3 till 18 månader.

Slutsats:

Fysisk aktivitet minskar troligen BMI något jämfört med kontroll, storleksordning 1 kg/m². Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕O).

Midjeomfång

Tre SR redovisade effekterna av fysisk aktivitet på midjeomfång. De bedömdes samtliga vara av hög kvalitet. De inkluderade 5, 6 respektive 12 RCT. Efter den senaste publicerade SR (litteratursökning fram till december 2012) har ytterligare fyra RCT publicerats. En RCT var av hög kvalitet och övriga av medelhög kvalitet. Uppföljningstiden i studierna var 6 till 12 månader.

Slutsats:

Fysisk aktivitet resulterar troligen i liten skillnad i minskning av midjeomfång. (storleksordningen 2 cm jämfört med kontrollgrupperna).
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕O).

Blodtryck

Två SR redovisade effekterna av fysisk aktivitet på blodtryck. De bedömdes samtliga vara av hög kvalitet. De inkluderade 5, 6 respektive 13 RCT. Efter den senaste publicerade systematiska översikten (litteratursökning fram till december 2012) har ytterligare två RCT publicerats. En RCT var av medelhög kvalitet och en av låg kvalitet. Uppföljningstiden i studierna var 3 till 12 månader. Studierna visar varierande resultat.

Slutsats:

Fysisk aktivitet resulterar troligen i en liten eller ingen skillnad i förändring av det systoliska och diastoliska blodtrycket. Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕O).

Glukosmetabolism

Två SR har redovisat effekterna av fysisk aktivitet på glukosmetabola variabler. De bedömdes samtliga vara av hög kvalitet. De inkluderade 10 respektive 25 RCT. Efter den senaste publicerade systematiska översikten (litteratursökning fram till december 2010) har en RCT publicerats. Den bedömdes vara av hög kvalitet. Uppföljningstiden i studierna var 3 till 18 månader. Studierna visar att fastebloodsocker reduceras numeriskt sett mer i grupperna med ökad fysisk aktivitet och insulinkänsligheten mätt med HOMA-index ökar jämfört med kontrollgruppen, men skillnaderna är inte statistiskt signifikanta.

Slutsats:

Fysisk aktivitet kan resultera i en liten eller ingen skillnad i förändring av glukosmetabolismen. Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

Livskvalitet

Ingen SR har sammanställt resultat avseende effekterna av fysisk aktivitet på livskvalitet. Två RCT av hög kvalitet har publicerats. De har presenterat sina resultat med olika kvalitetsmått. Resultaten är inte samstämmiga avseende förbättring eller försämring i de två studierna. Ingen statistiskt säkerställd skillnad kunde ses för två av tre livskvalitetsmått medan ett tredje visade en fördel för de som tillhörde patientgruppen med fysisk aktivitet.

Slutsats:

Det är osäkert huruvida fysisk aktivitet förändrar livskvaliteten.
Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕OOO).

**Summary of Findings (SoF) -
Treatment with physical activity compared to controls.**

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect	Absolute effect ¹ (For SR see Appendix)	Certainty of evidence GRADE
Weight	6 SR (n = 264 - 3 476) 9 RCT (n=2112)	<u>In SRs</u> Mean difference at follow-up: + 3.6 to- 3.7 kg (1 - 18 months) Statistically significant in 5 SRs	<u>In RCTs</u> At 6-18 months: - 0.5 to - 11.0 kg compared to + 0.6 to -8.1 kg Statistically significant in 4 RCTs and non-significant in 5 RCTs	⊕⊕⊕O Moderate ¹
Body Mass Index	2 SR (n = 1 116 - 3 476) 4 RCT (n=1292)	<u>In SRs</u> Mean difference at follow-up: - 0.3 to- 1.0 kg/m ² (3 - 12 months) Statistically significant in both SRs	<u>In RCTs</u> At 6-18 months: - 0.6 to - 1.8 kg/m ² compared to + 0.2 to -0.4 kg/m ² Statistically significant in 2 RCTs and non-significant in 1 RCT	⊕⊕⊕O Moderate ¹
Waist circumference	3 SR (n = 542 - 741) 4 RCT (n=1224)	<u>In SRs</u> Mean difference at follow-up: - 0.1 to - 2.1 cm (2.5 - 12 months) Statistically significant in 2 SRs. No statistical test in 1 SR	<u>In RCTs</u> At 6 - 12 months: ± 0 to- 7.3 cm compared to + 1.4 to-2.0 cm Statistically significant in 2 RCTs. No statistical test in 2 RCTs.	⊕⊕⊕O Moderate ¹
Blood pressure	3 SR (n = 542 - 3 476) 2 RCT (n=1941)	<u>In SRs</u> SBP/DBP - Mean difference at follow-up: + 2.2 to- 2.9 / + 0.9 to - 1.1 mm Hg (3 - 12 months) Statistically significant in 1 SR. No statistical test in 2 SRs	<u>In RCTs</u> At 6 -12 months: SBP/DBP -3 to -4/-7 to -8 mm Hg compared to -2 to-4/-3 to-7 mm Hg Non-significant	⊕⊕⊕O Moderate ¹

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect	Absolute effect ⁱ	Certainty of evidence GRADE
Fasting Glucose	2 SR (n = 3 476)	<u>In SRs</u> Mean difference: - 0.2 to - 0.1 mmol/l (2.5 - 12 months)	<u>1 RCT</u> At 12 months: HOMA-IR: + 0.3 compared to - 0.1	⊕⊕OO Low ^{1,2}
HOMA-IR	1 RCT (n = 302)	Non-significant in both SRs	Non-significant	

Footnotes:

ⁱ. Mean baseline value minus post-study value in the intervention groups compared to the control groups

¹. Some inconsistency,

². Some study limitations,

Kost - En översiktlig sammanfattning av delar ur Mat vid fetma – en systematisk litteraturoversikt, Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2013.

Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU publicerade 2013 en rapport ”Mat vid fetma – en systematisk litteraturoversikt”. Rapporten är en genomgång av effekten på vikt, biokemiska riskmarkörer, sjuklighet och död av kostsammansättningar och kostmönster, livsmedel, drycker, lågenergipulverpreparat (VLED/LED) och kombinationsbehandlingar av energirestriktion och fysisk aktivitet vid fetma (SBU 2013). Här följer en översiktlig sammanfattning på effekt av kostsammansättningar och VLED/LED-pulver på vikt.

Kostsammansättningar:

- Måttlig lågkolhydratkost (≤ 40 energiprocent (E%) kolhydrat) och strikt lågkolhydratkost (≤ 20 E%) kolhydrat) gav 1,5 till 3 kg, statistiskt säkerställd större viktnedgång jämfört med kontrollkost (oftast lågfettkost) på sex månaders sikt. På 12 till 24 månaders sikt kvarstod inga statistiskt signifikanta skillnader mellan interventions- och kontrollgrupper.

Vidare fann man i ”Mat vid fetma” (SBU 2013) att fyra kostsammansättningar och kostmönster gav en signifikant viktnedgång på 2 – 11 kg under 6 till 12 månader jämfört med baslinjedata. Det förelåg inga statistiskt säkerställda skillnader mellan de olika kostinterventionerna och respektive interventions kontrollkost.

- Lågfettkost
- Högproteinkost
- Kost med lågt glykemiskt index
- Medelhavskost

Tabell

Viktvändning i interventions- respektive kontrollgrupper efter sex, 12 och 24 månader. Data baserad på underlag i ”Mat vid fetma” (SBU 2013)

Intervention vs. kontroll	6 månader, kg	12 månader, kg	24 månader, kg
Måttlig lågkolhydratkost vs. lågfettkost	-10,1 vs. -8,5	-9,2 vs. -8,5	-6,3 vs. -7,4
Strikt lågkolhydratkost vs. lågfettkost	-5,5 vs. -2,4	-2,4 vs. -2,4	-1,5 vs. -0,2
Strikt lågkolhydratkost vs. högproteinkost	-7,0 vs. -6,9	-	-
Strikt lågkolhydratkost vs. kost med lågt glykemiskt index	-11,1 vs. -6,9	-	-
Högproteinkost vs. lågfettkost	-3,6 vs. -3,9	-3,4 vs. -2,7	-3,9 vs. -6,0
Högproteinkost vs. standardproteinkost	-	-2,7 vs. -2,2	-
Strikt lågfettkost vs. lågfettkost	-6,7 vs. -4,7	-6,6 vs. -4,6	-
Medelhavskost vs. lågfettkost	-8,9 vs. -7,2		

Kommentar till kostinterventionerna i ”*Mat vid fetma*” (SBU 2013)

I samtliga studier som ligger till grund för slutsatserna om kostsammansättnings effekt på vikt fick deltagarna råd om att minska intaget av sötsaker, läsk, bakverk och snacks samt öka intaget av grönsaker. I hälften av studierna fick deltagarna specifika råd om energirestriktion. Det rekommenderade livsmedelsvalet för de kolhydratrestriktiva dieterna baserades på grönsaker, frukt och bär, fullkorn, fisk, kött och mejeriprodukter. I hälften av dessa studier gav man råd om intag av sammansatta kolhydrater exempelvis fullkornsbröd och omättade fetter samt begränsning av mättade fetter medan i hälften av studierna gav råd om ”the Atkins diet” eller ”Atkins-liknande” kost.

Lågenergipulver – en sammanfattning

När viktminskning vid fetma inleddes med en period med strikt VLED/LED (450-800 kcal/dag) minskade vikten 8,7 kg mer jämfört med energireducerad kost som ensam behandling på 6 månaders sikt. Efter 12 respektive 24 månader var viktminskningen 5,2 kg respektive 2,7 kg större i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna. Interventionsstudierna som ligger till grund för slutsatserna om lågenergipulver stöds av systematiska översiktsstudier som visar gynnsam påverkan på vikt (Franz et al. 2007, Mulholland et al. 2012), midjeomfång, blodlipider och blodtryck upp till två år (Mulholland et al. 2012).

Sammantaget visar delarna om kostsammansättning, kostmönster och lågenergipulver i ”*Mat vid fetma*” (SBU 2013) att det finns sex kostmönster som ger viktminskning på sex till 12 månaders sikt, även om rapporten inte kunde visa statistiskt signifikanta skillnader mellan intervention- och kontrollgrupp förutom för strikt respektive måttlig lågkolhydratkost på sex månaders sikt. Rapporten visar också att lågenergipulver som måltidsersättare vid fetmabehandling är en effektiv metod för att reducera energiintaget och uppnå mätbar viktminskning över en tidsperiod om två år.

Ny uppdaterad litteratursökning och resultatsammanställning för den aktuella HTA-rapporten

I ”*Mat vid fetma*” (SBU 2013) gjordes meta-analyser för de ingående skillnaderna mellan kostsammansättningar vilket inte gjorts i den aktuella HTA-rapporten. Detta innebär att dessa resultat inte är direkt jämförbara med de från resultaten från ”*Mat vid fetma*” (SBU 2013) och slutsatser om eventuell fördjupad eller bredare kunskapsbas bör tolkas med försiktighet. Nedan presenteras slutsatser med hänsyn till effekt på framför allt vikt, midjeomfång och blodtryck från den aktuella HTA-rapportens uppdaterade litteratursökning. Från denna framgår att det fortfarande saknas studier om effekt av kostsammansättningar på mortalitet, morbiditet, läkemedelsanvändning och till stor del också livskvalitet.

Kostsammansättning

Mortalitet

Det saknas studier som utvärderat effekten av olika typer av kost och lågenergipulver på mortalitet.

Sjuklighet

Det saknas studier som utvärderat effekten av typer av kost och lågenergipulver på diabetes mellitus, hjärt-och kärlsjukdom, ledbesvär, sömnapné, cancer, depression och ångestsyndrom.

Nedan summeras resultaten angående kostsammansättningar och lågenergipulver. Detaljerad resultatsammanställning finns i Appendix och i Summary of Findings-tabeller.

1. Energirestriktiv ketogen kost jämfört med energirestriktiv kost vid fetma

Vikt

En randomiserad kontrollerad studie identifierades som bedömdes ha mycket låg studiekvalitet (avdrag gjordes för endast en studie och bortfall >30%). Studien inkluderade 79 deltagare och varade i 12 månader. Vikten minskade med 22,8 kg respektive 19,9 kg efter 8 respektive 12 månader i interventionsgruppen. I kontrollgruppen var motsvarande värden -7,1 kg och -7,0 kg efter 8 respektive 12 månader.

Slutsats:

Det är osäkert huruvida råd om energirestriktiv ketogen kost jämfört med råd om energirestriktiv kost för personer med fetma kan förbättra viktminskning på 8 respektive 12 månaders sikt.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

Summary of Findings (SoF) – Dietary treatment including low energy liquid diet

1. Energy-restricted ketogenic diet versus energy-restricted diet

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect (95%CI)	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Weight	1 RCT n=79		8 mo. I: -22.8 kg C: -7.1 kg 12 mo I: -19.9 kg C: -7.0 kg Between groups: 8 mo: P<0.0001 12 mo: P<0.0001	⊕○○○ Very low ¹

Footnote:

¹ Limitations due to one single study and >30% drop-out

2. Lågkolhydratkost jämfört med högkolhydratkost vid fetma

Vikt

Tre randomiserade kontrollerade studier identifierades varav en bedömdes ha hög studiekvalitet och två bedömdes ha låg studiekvalitet (avdrag för bristande precision och bortfall >25%). Antalet deltagare varierade mellan 47 och 193. Samtliga tre studier varade 6 månader. Viktminskningen var mellan 3,5 kg och 12 kg i interventionsgruppen jämfört med 11,5 till 20,5 kg i kontrollgruppen.

Slutsats:

Råd om lågkolhydratkost jämfört med råd om högkolhydratkost för personer med fetma kan resultera i en liten eller sämre viktminskning på 6 månaders sikt.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

Midjeomfång

Två randomiserade kontrollerade studier identifierades varav en bedömdes ha hög studiekvalitet och en bedömdes ha låg studiekvalitet (avdrag för avdrag för bristande precision och bortfall >25%). Antalet deltagare var 115 respektive 193. Båda studierna varade i 6 månader. Midjeomfånget minskade 1,7 cm respektive 10,6 cm i interventionsgrupperna och 9,1 cm och 14,3 cm i respektive studies kontrollgrupper.

Slutsats:

Råd om lågkolhydratkost jämfört med råd om högkolhydratkost för personer med fetma kan resultera i en liten eller ingen minskning av midjeomfånget på 6 månaders sikt.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

Blodtryck

En randomiserad kontrollerad studie identifierades som bedömdes ha mycket låg studiekvalitet (avdrag för bristande precision, endast en studie och bortfall >25%). I studien ingick 115 deltagare och varade i 6 månader. Systoliskt blodtryck minskade med 11 mm Hg i interventionsgruppen och med 8,7 mm Hg i kontrollgruppen. Diastoliskt blodtryck minskade med 8,2 mm Hg i interventionsgruppen och med 6,4 mm Hg i kontrollgruppen.

Slutsats:

Det är osäkert om råd om lågkolhydratkost jämfört med råd om högkolhydratkost för personer med fetma resulterar i förändring i systoliska eller diastoliskt blodtrycket på 6 månaders sikt.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕OOO).

2. Diet, Low-carbohydrate versus high-carbohydrate diet

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect (95%CI)	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Weight	3 RCT n=355		6 mo I: -3.5 to -12.0 kg C: 6 mo: -11.5 to -20.6 kg 2/3 RCT n.s.	⊕⊕○○ Low ¹
Waist circumference	2 RCT n=308		6 mo I: -1.7 to -10.6 cm C: -9.1 to -14.3 cm Between groups: n.s. P<0.01 over time	⊕⊕○○ Low ¹
Blood pressure	1 RCT n =115		SBP, 6 mo I: -11.0 mm Hg C: -8.7 mm Hg DBP, 6 mo I: -8.2 mm Hg C: -6.4 mm Hg Between groups: n.s. P<0.01 over time	⊕○○○ Very low ²

Footnote:

¹ Limitations due limited precision (three 6 months studies included) and drop-out >25%.

² Limitations due limited precision due to one single study, drop-out >25%.

3. Lågkolhydratkost jämfört med lågfettkost vid fetma

Vikt

Två SR med totalt 10498 deltagare och med hög studiekvalitet och en utvärderingstid om 3-24 månader samt tre randomiserade kontrollerade studier identifierades varav två bedömdes ha hög studiekvalitet och en RCT bedömdes ha måttlig studiekvalitet (avdrag för bortfall >20%). De tre RCT inkluderade 148 till 227 deltagare med en utvärderingstid om 6 till 12 månader. I SR var viktminskning med energirestriktion var 8,7 kg medan viktminskning utan energirestriktion -0,74 kg efter 3-6 månader. Efter 12 -24 månader var viktminskningen med energirestriktion 7,3 kg och -0,48 kg utan energirestriktion.

Viktminskningen i interventionsgrupperna var efter 6 månader 5,6 kg till 11,4 kg.

Viktminskning i kontrollgrupperna efter 6 månader var 2,3 kg till 6 kg. Efter 12 månader var viktminskning i interventionsgrupperna mellan 2,3 kg och 9,7 kg. I kontrollgruppen var viktminskningen mellan 1,8 kg och 2,7 kg.

Slutsats:

Råd om lågkolhydratkost jämfört med råd om lågfettkost för personer med fetma förbättrar troligen viktminskningen på 6 till 12 månaders sikt. Den absoluta viktne­d­gången är måttlig. Måttligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕O).

Midjeomfång

Tre randomiserade kontrollerade studier identifierades varav två bedömdes ha hög studiekvalitet och en RCT bedömdes ha måttlig studiekvalitet (avdrag för bortfall >20%). Studierna inkluderade 148 till 227 deltagare med en utvärderingstid om 6 till 12 månader. I interventionsgrupperna minskade midjeomfånget vid 6 månader med mellan 5,6 till 9,5 cm och i kontrollgruppen minskade midjeomfånget med 2,2 till 6 cm. Vid 12 månader hade midjeomfånget i interventionsgrupperna minskat till 6 cm respektive 9 cm (två studier). Motsvarande i kontrollgrupperna var -2,8 cm respektive -6 cm.

Slutsats:

Råd om lågkolhydratkost jämfört med råd om lågfettkost för personer med fetma ger troligen mindre midjeomfång på 6 månader månaders sikt.

Måttligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕O).

Blodtryck

I SR med 3209 deltagare om 3-6 månader samt tre randomiserade kontrollerade studier identifierades varav två bedömdes ha hög studiekvalitet och en RCT bedömdes ha måttlig studiekvalitet (avdrag för bortfall >20%). RCT inkluderade 79 till 227 deltagare med en utvärderingstid om 6 till 12 månader. I interventionsgrupperna minskade systoliskt blodtryck vid 6 månader med 2 till 9 mm Hg och med 0,1 till 8 mm Hg i kontrollgrupperna. Vid 12 månader systoliskt blodtryck minskat med 0,5 till 9 mm Hg i interventionsgrupperna och 11 till +4 mm Hg i kontrollgrupperna. Vid 6 månader var skillnaden i diastoliskt blodtryck mellan -0,1 till 8 mm Hg i interventionsgrupperna samt -5 till +1,6 mm Hg i kontrollgrupperna. Vid 12 månader var motsvarande - 5 till +1,5 mm Hg i interventionsgrupperna samt -6 till +2,5 mm Hg i kontrollgrupperna.

Slutsats:

Råd om lågkolhydratkost jämfört med råd om lågfettkost för personer med fetma har troligen liten eller ingen effekt på blodtrycket på 12 månaders sikt.

Måttligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕O).

Livskvalitet

En randomiserad kontrollerad studie identifierades. Den bedömdes ha måttligt studiekvalitet (avdrag för bortfall >20%). Studien inkluderade 227 deltagare. Livskvalitet mätt med BDI och SF-35 förbättrades vid 6 månader i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Vid 12 månader kunde inte någon skillnad i livskvalitet ses mellan intervention- och kontrollgrupperna.

Slutsats:

Råd om lågkolhydratkost jämfört med råd om lågfettkost för personer med fetma har troligen något bättre effekt på mått på livskvalitet (depression och generell hälsa) vid 6 månader men resulterar troligen i en liten eller ingen förbättring på 12 månaders sikt.

Måttligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕O).

3. Diet, Low-carbohydrate diet versus low-fat diet

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Mean difference (95%CI)	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Weight	2 SR n=10498 3 RCT n=545	Low-carbohydrate diets vs. control diets SR With energy restriction 3-6 mo: -8.73 (-7.27 to -10.20) kg 12-24 mo: -7.25 (-5.33 to -9.25) kg Without energy restriction 3-6 mo: -0.74 (-1.49 to 0.01) kg 12-24 mo: -0.48 (-1.44 to 0.49) kg	Low-carbohydrate diet vs. low-fat diets 6 mo I: -5.6 to -11.4 kg C: -2.3 to -2.4 kg 12 mo I: -2.3 to -9.7 kg C: -2.7 to -1.8 kg Between groups: 6 mo: p<0.001 12 mo: p<0.01	⊕⊕⊕○ Moderate ¹
Waist circumference	3 RCT n=397		6 mo I: -5.9 to -9.6 cm C: -2.2 to -6.0 cm 12 mo I: -6.7 to -9 cm C: -2.8 to -5.0 cm Between groups: 6 mo: p<0.05 12 mo: n.s. I&C: p<0.05 over time	⊕⊕⊕○ Moderate ¹
Blood pressure	1 SR n=3209 2 RCT n=397	SBP 3-6 mo. (1 SR) I: -9 to -1 mm Hg C: -8 to -0.06 mm Hg SBP 12-24 mo. I: -9 to 2.2 mm Hg C: -11 to 3.7 mm Hg DBP 3-6 mo. (1 SR) I: -4 to 2.24 mm Hg C: -3 to 1.63 mm Hg DBP 12-24 mo. I: -5 to 0.21 mm Hg C: -6 to 2.5 mm Hg No significant difference between groups at any time-point.	3 RCT SBP 6 mo I: -2.9 mm Hg C: -2.2 mm Hg 12 mo I: -0.5 to -2.0 mm Hg C: -1.3 to -4.5 mm Hg DBP 6 mo I: -1.7 mm Hg C: -0.5 mm Hg 12 mo I: 0.5 to -0.5 mm Hg C: 0.2 to -1.1 mm Hg No significant difference between groups at any time-point or over time.	⊕⊕⊕○ Moderate ¹

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Mean difference (95%CI)	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Quality of life	1 RCT n=227	<u>Beck's Depression inventory (BDI)</u> Statistical improvement in I compared with C at 6 mo (P<0.01) but n.s. at 12 mo. <u>SF-36 Physical function</u> Statistical improvement in I compared with C at 6 mo (P<0.01) but n.s. at 12 mo. <u>SF-36 Mental</u> Statistical improvement in I compared with C at 6 mo (P<0.01) but n.s. at 12 mo.		⊕⊕⊕○ Moderate ¹

Footnote:

¹ Limitations due to drop-out >20%

² Limitations due to limited precision (one 6 months study).

4. Högproteinkost jämfört med högkolhydratkost vid fetma

Vikt

Tre randomiserade kontrollerade studier identifierades varav alla tre bedömdes ha låg studiekvalitet (avdrag för bortfall >30%). Studierna inkluderade mellan 88 och 120 deltagare och varade mellan 6 och 12 månader. BMI minskade med två enheter i både interventions- och kontrollgrupper vid 6 månader (en studie). Vid 12 månader minskade vikten med 12 till 18 kg i interventionsgrupperna och 11 till 16 kg i kontrollgrupperna.

Slutsats:

Råd om högproteinkost jämfört med råd om högkolhydratkost för personer med fetma kan resultera i en liten eller ingen skillnad på 6 till 12 månaders.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

Midjeomfång

En randomiserad kontrollerad studie identifierades som bedömdes ha mycket låg studiekvalitet (avdrag för endast en studie och bortfall >30%). Studien inkluderade 120 deltagare och varade i 12 månader. Midjeomfånget minskade med 10 cm i interventionsgruppen och med 7 cm i kontrollgruppen efter 12 månader.

Slutsats:

Det är osäkert huruvida råd om högproteinkost jämfört med råd om högkolhydratkost för personer med fetma kan förbättra ändring av midjeomfång på 6 till 12 månaders sikt.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕OOO).

Blodtryck

Två randomiserade kontrollerade studier identifierades som båda bedömdes ha mycket låg studiekvalitet (avdrag för bortfall >50%). Studierna inkluderade 88 respektive 120 deltagare och varade i 12 månader. Det systoliska blodtrycket minskade efter 6 månader 7,5 mm Hg och 10 mm Hg i interventions- respektive kontrollgrupperna (en studie). Efter 12 månader hade det systoliska blodtrycket minskat med 10 mm Hg i både interventions och kontrollgrupperna i båda studierna. Det diastoliska blodtrycket minskade med 4 mm Hg respektive 3 mm Hg i interventions respektive kontrollgrupperna vid 6 månader (en studie). Efter 12 månader hade diastoliskt blodtryck minskat med 6 mm Hg respektive 10 mm Hg i interventionsgrupperna och 1,4 respektive 10 mm Hg i kontrollgrupperna vid 12 månader.

Slutsats:

Det är osäkert huruvida råd om högproteinkost jämfört med råd om högkolhydratkost för personer med fetma kan förbättra blodtryckssänkning på 12 månaders sikt.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕OOO).

Livskvalitet

En randomiserad kontrollerad studie identifierades med måttlig studiekvalitet (avdrag för endast en studie bortfall >30%). Studien inkluderade 118 deltagare och varade i 12 månader. Mått på livskvalitet (generell hälsa) förbättrades i båda grupperna utan någon skillnad dem emellan.

Slutsats:

Det är osäkert huruvida råd om högproteinkost jämfört med råd om högkolhydratkost för personer med fetma kan förbättra livskvaliteten på 12 månaders sikt.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕OOO).

4. Diet, High-protein diet versus high-carbohydrate diet

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect (95%CI)	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Weight	3 RCT n=326		<u>6 mo</u> I: -19.0 kg C: -17.2 kg <u>12 mo</u> I: -12.3 to -18.1 kg C: -10.9 to -15.9 kg No significant differences between groups at any time-point. I & C: P<0.001 over time	⊕⊕○○ Low ¹
Waist circumference	1 RCT n=120		12 mo I: -12.6 (6.4) cm C: -11.3 (7.0) cm	⊕○○○ Very low ²
Blood pressure	2 RCT n=208		<u>SBP</u> <u>6 mo</u> I: -7.5 to -11.0 mm Hg C: -3.1 to -10.1 mm Hg <u>12 mo</u> I: -10.3 to -11.0 mm Hg C: 12 mo: -1.4 to -10.1 mm Hg No significant differences between groups at any time-point. I & C: P<0.05 to P<0.001 over time	⊕○○○ Very low ²
Quality of Life	1 RCT n=118		<u>SF-36</u> Vitality, Social functioning, Role emotional, Mental Health All improved by time in both I and K but no significant differences between groups.	⊕○○○ Very low ³

Footnote:

¹ Limitations due to drop-out >30%.

¹ Limitations due to drop-out >30%.

² Limitations due to one single study and drop-out >30%.

5. Högproteinkost jämfört med kost med standardinnehåll av protein vid fetma

Vikt

Fyra randomiserade kontrollerade studier identifierades varav en bedömdes ha hög studiekvalitet, två studier bedömdes ha måttlig studiekvalitet (avdrag för bortfall >20%) och en studie bedömdes ha låg studiekvalitet (avdrag för bortfall >20% samt för en liten studie). Studierna inkluderade mellan 40 och 323 deltagare och varade mellan 6 och 24 månader. Vikten minskade med mellan 3 kg till 10 kg vid 6 månader, 7 kg till 10 kg vid 12 månader och 9 kg vid 24 månader i interventionsgrupperna. I kontrollgruppen minskade vikten med 6 kg till 11 kg vid 6 månader, 7 kg till 1 kg vid 12 månader och 10 kg i kontrollgrupperna vid 24 månader.

Slutsats:

Råd om högproteinkost jämfört med råd om kost med standardinnehåll av protein för personer med fetma kan resultera i liten eller ingen skillnad i viktminskning på 6 till 24 månaders sikt. Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

Blodtryck

En randomiserad kontrollerad studie identifierades som bedömdes ha låg studiekvalitet (avdrag för ensam studie och bristande precision). Studien inkluderade 80 deltagare och varade i 6 månader. Det systoliska blodtrycket sjönk med 12 mm Hg i både interventions- och kontrollgrupper efter 6 månader. Det diastoliska blodtrycket sjönk med 9 mm Hg respektive 7 mm Hg i interventionsgruppen respektive kontrollgruppen.

Slutsats:

Råd om högproteinkost jämfört med råd om kost med standardinnehåll av protein för personer med fetma ger bägge måttliga blodtrycksminskningar och kan resultera i liten eller ingen förändring på 6 månaders sikt.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

5. Diet, High-protein diet versus standard-protein diet

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect (95%CI)	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Weight	4 RCT n=519		<p>6 mo I: -10.3 to -12.1 % C: -9.63 to -10.53 %</p> <p>12 mo I: -6.87 to -10.57 % C -7.38 to -8.55 %</p> <p>24 mo (1 study) I: -9.0 % C: -10.1 % No significant differences between groups at any time-point. I & C: P<0.001 over time</p>	⊕⊕○○ Low ¹
Blood pressure	1 RCT n=80		<p>SBP 6 mo I: -8 mm Hg C: -12 mm Hg</p> <p>DBP 6 mo I: -9 mm Hg C: -5 mm Hg No significant differences between groups at any time-point. I & C: P<0.05 over time</p>	⊕⊕○○ Low ²

Footnote:

¹ Limitations due to small study and drop-out >20%.

² Limitations due to one single study and limited precision.

6. Lågfettkost jämfört med råd om högfettkost vid fetma

Vikt

En SR om 7289 deltagare som varade i 4-12 månader och en randomiserad kontrollerad studie identifierades och bedömdes ha hög studiekvalitet. RCT inkluderade 811 deltagare och varade i 24 månader. I SR minskade interventionsgruppen nästan 8 kg mer än kontrollgruppen vid 6 månader och drygt 7 kg mer i vikt vid 12 månader. I RCT hade både interventionsgrupperna och kontrollgruppen minskat omkring 6,5 kg i vikt efter 6 månader. Efter 24 månader var viktminskning 3 kg till 4 kg i interventionsgrupperna och 5 kg i kontrollgruppen.

Slutsats:

Råd om lågfettkost jämfört med råd om högfettkost för personer med fetma förbättrar viktminskning något (SR) på 12 månaders sikt. I RCT sågs en liten eller ingen skillnad i vikt på 6 till 24 månaders sikt.

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Midjeomfång

En randomiserad kontrollerad studie identifierades och bedömdes ha måttlig studiekvalitet (avdrag för endast en studie). Studien inkluderade 811 deltagare och varade i 24 månader. Efter 6 månader hade både interventionsgrupperna och kontrollgruppen minskat omkring 7 cm i midjeomfång. Efter 24 månader hade deltagarna i interventionsgruppen minskat 4 till 6 cm i midjeomfång och kontrollgruppens deltagare minskat 7 cm i midjeomfång.

Slutsats:

Råd om lågfettkost jämfört med råd om högfettkost för personer med fetma resulterar troligen i en måttlig minskning i bägge grupperna men en liten eller ingen skillnad i midjeomfång på 6 till 24 månaders sikt.

Måttligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).

6. Diet, Low-fat versus high-fat diet

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Mean difference (95%CI)	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Weight	1 SR n=7289 1 RCT n= 811	6 mo: -7.99 (-6.01 to -9.92) kg 12 mo: -7.27 (-5.26 to -9.34) kg	LF/AP (65% carbohydrate) Mean I: 6 mo: -6.54 (kg) I: 24 mo: -3.26 kg HF/AP (45% carbohydrate) Mean I: 6 mo: -6.37 kg I: 24 mo: -3.87 kg HF/HP (35% carbohydrate) Mean I: 6 mo: -6.42 kg I: 24 mo: -3.98 kg HF/HP (55% carbohydrate) Mean C: 6 mo: -6.80 kg C: 24 mo: -5.03 kg No significant difference between groups at any time-point. I&C: p<0.01 over time	⊕⊕⊕⊕ High
Waist circumference	1 RCT n=811		LF/AP (65% carb) Mean I: 6 mo: -6.52 cm I: 24 mo: -4.92 cm HF/AP (45% carb) Mean I: 6 mo: -6.87 cm I: 24 mo: -5.81 cm HF/HP (35% carb) Mean I: 6 mo: -7.03 cm I: 24 mo: -5.95 cm LF/HP (55% carb) Mean C: 6 mo: -6.93 cm C: 24 mo: -6.84 cm No significant difference between groups at any time-point. I&C: p<0.01 over time	⊕⊕⊕○ Moderate ¹

Footnote

¹ Limitations due to only one study.

7. Kost med lågt glykemiskt index jämfört med råd om kost med högt glykemiskt index vid fetma

Bibehållande av uppnådd viktreduktion (weight maintenance)

En randomiserad kontrollerad studie identifierades som bedömdes ha mycket låg studiekvalitet (avdrag för endast en studie och bortfall >40%). Studien inkluderade 256 deltagare och varade i 12 månader. Samtliga deltagare hade före randomisering till olika kostsammansättningar först minskat i vikt under 8 veckor med hjälp av lågenergipulver med en genomsnittlig viktminskning om 11 kg under denna period. Efter den inledande perioden med lågenergipulver hade deltagare som fått råd om kost med lågt glykemiskt index 0,8 kg mindre viktökning på 12 månaders sikt jämfört med deltagare som fått råd om kost med högt glykemiskt index.

Slutsats:

Det är osäkert om råd om kost med lågt glykemiskt index jämfört med råd om kost med högt glykemiskt index för personer med fetma bidrar till bibehållande av vikt på 12 månaders sikt efter viktminskning med lågenergipulver.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

7. Diet, Low-glycemic index versus high-glycemic index diet

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Mean difference (95%CI)	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Weight maintenance	1 RCT n=256	Difference low protein – high protein 2.8 (1.4 to 4.1) p<0.001 Difference highGI – low-GI -0.8 (-2.2 to +0.5) kg p=0.024	From post-LED to the end of 12 mo (ITT-LOCF) Low-protein/low-GI +6.7 (5.7 to 7.7) kg High-protein/low-GI +3.9 (3.9 to 4.9) kg, High-GI/ low-protein +4.9 (3.9 to 5.9) kg High-GI/ high-protein +5.7 (4.8 to 6.7) kg	⊕○○○ Very low ¹

Footnote:

¹ Limitations due only one single study and to drop-out >40%.

8. Paleolitisk kost jämfört med råd om kost baserad på de nordiska näringsrekommendationerna vid fetma

Vikt

En randomiserad kontrollerad studie identifierades och bedömdes ha låg studiekvalitet (avdrag för bortfall >20% i en begränsad studie som inkluderade endast kvinnor). Studien inkluderade 70 deltagare och varade i 24 månader. Efter 12 månader hade interventionsgruppen minskat 8,7 kg i kroppsfett och kontrollgruppen 4,4 kg. Inga uppgifter presenterades vid 6 månader eller 24 månader.

Slutsats:

Råd om paleolitisk kost jämfört med råd om kost baserad på de nordiska näringsrekommendationerna för personer med fetma kan resultera i en måttlig viktminskning på 12 månaders sikt.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).

Midjeomfång

En randomiserad kontrollerad studie identifierades och bedömdes ha låg studiekvalitet (avdrag för bortfall >20% samt för en begränsad studie). Studien inkluderade 70 deltagare och varade i 24 månader. Efter 6 månader hade interventionsgruppen minskat 11 cm i midjeomfång och kontrollgruppen 6 cm. Inga data om midjeomfång vid 12 månader eller 24 månader.

Slutsats:

Råd om paleolitisk kost jämfört med råd om kost baserad på de nordiska näringsrekommendationerna för personer med fetma kan resultera i en måttlig och bättre minskning av midjeomfånget på 6 månaders sikt.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).

8. Diet, Palaeolithic diet versus Nordic Nutrition Recommendation diet

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect (95%CI)	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Weight	1 RCT n=70		<u>Mean difference 0-12 mo</u> I: -8.7 kg C: -4.4 kg Between groups: 12 mo: P<0.01 p<0.01 over time	⊕⊕○○ Low ¹
Waist circumference	1 RCT n=70		<u>Mean difference 0-6 mo</u> I: -11.1 cm C: -5.8 cm Between groups: 6 mo: P=0.001 p<0.01 over time	⊕⊕○○ Low ¹

Footnote:

¹ Limitations due to few participants, women only, and drop-out >20%.

9. Intermittent energirestriktion jämfört med kontinuerlig energirestriktion vid fetma

Vikt

Tre randomiserade kontrollerade studier identifierades. Två av dessa hade måttlig studiekvalitet och en av studierna hade låg studiekvalitet (avdrag för bortfall >20% samt endast kvinnor i samtliga tre studier). Antalet deltagare var mellan 25 och 107.

Utvärderingstiden var mellan 6 och 12 månader. Viktminskning efter 12 månader var i interventionsgrupperna mellan 2,1 och 8,5 kg. Viktminskningen i kontrollgrupperna var mellan 4,2 kg till 7,1 kg.

Slutsats:

Råd om intermittent energirestriktion jämfört med råd om kontinuerlig energirestriktion för personer med fetma kan resultera i liten eller ingen skillnad i vikt på 12 månaders sikt.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

Midjeomfång

Tre randomiserade kontrollerade studier identifierades. Två av dessa hade måttlig studiekvalitet och en av studierna hade låg studiekvalitet (avdrag för bortfall >20% samt endast kvinnor i samtliga tre studier). Antalet deltagare var mellan 25 och 107.

Utvärderingstiden var mellan 6 och 12 månader. Efter 12 månader var minskning av midjeomfång i interventionsgrupperna mellan 2,9 till 6,9 cm. Minskningen av midjeomgång i kontrollgrupperna efter 12 månader var 1,7 till 2,7 cm.

Slutsats:

Råd om intermittent energirestriktion jämfört med råd om kontinuerlig energirestriktion för personer med fetma kan resultera i liten eller ingen skillnad i midjeomfång på 12 månaders sikt.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

9. Diet, Intermittent versus continuous energy restriction

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect (95%CI)	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Weight	3 RCT n=207		6-12 mo I: -2.1 to -8.5 kg C: -4.2to -7.1 kg Time: p<0.05 Between groups: n.s. at any time point	⊕⊕OO Low ¹
Waist circumference	3 RCT n=207		6-12 mo I: -2.9 to -6.9 cm C: -1.7 to -3.9 cm Time: p<0.05 Between groups: n.s. at any time point	⊕⊕OO Low ¹

Footnote:

¹ Limitations due to drop-out >20% in one study and only women as participants in all three studies.

10. Efter viktminskning med lågenergipulver, bibehållande av vikt av råd om kostsupplement, fysisk aktivitet, läkemedel, högproteinkost, måltidsersättning jämfört med ordinarie omhändertagande

Bibehållande av uppnådd viktreduktion (weight maintenance)

En systematisk översiktsartikel identifierades som bedömdes ha hög studiekvalitet. Antalet deltagare var 2012 och studieperioden var tre till 36 månader. Efter viktminskning med lågenergipulver som gav 1 till 2 kg viktminskning per vecka i samtliga jämförelser fann man att:

- fortsatt intag av måltidsersättning minskade vikten med 3,9 kg mer jämfört med kontrollkost
- intag av högproteinkost gav 1,5 kg större viktminskning jämfört med kontrollkost
- intag av kostsupplement gav ingen skillnad i vikt (0,0 kg) jämfört med kontrollgrupp
- övriga kosten gav 1,2 kg större viktminskning jämfört med kontrollgrupp

Slutsats:

- Råd om måltidsersättning jämfört med ordinarie omhändertagande för personer med fetma förbättrar bibehållande av vikt på 6 till 12 månaders sikt
 - Råd om högproteinkost jämfört med råd om kost med standardinnehåll av protein för personer med fetma förbättrar bibehållande av vikt på 6 till 12 månaders sikt
 - Råd om kostsupplement jämfört med ordinarie omhändertagande för personer med fetma har liten eller ingen effekt på bibehållande av vikt på 6 månaders sikt.
 - Råd om annan kost jämfört med ordinarie omhändertagande för personer med fetma har liten eller ingen effekt
- Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

10. Diet, Systematic review of weight loss maintenance after low-energy liquid diet.

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Mean difference (95%CI) på bibehållande av vikt på 6 månaders sikt.	Absolute effect	Certainty of evidence GRADE
Weight loss maintenance	1 SR n=2012	Diet: meal replacement vs. control -3.9 (-5.0 to -2.8) kg Diet: high-protein diet vs. control -1.5 (-2.1 to -0.8) kg Diet: supplements vs. control 0.0 (-1.4 to +1.4) kg Diet: other diet vs. control -1.2 (-2.0 to -0.4) kg	Not presented	⊕⊕⊕⊕ High

Jämförelse av resultat mellan den aktuell litteraturgenomgången och Mat vid fetma (SBU 2013)

Interventioner i denna HTA-rapport som inte ingår i "Mat vid fetma" (SBU 2013)

- Råd om paleolitisk kost, i folkmun och populärmedia även kallad "stenålderskost" jämfört med råd om kost baserad på de nordiska näringsrekommendationerna kan resultera i måttlig viktminskning på 12 månaders sikt (RCT).
- Råd om intermittent energirestriktion, i folkmun och populärmedia även kallad "5-2 dieten" jämfört med kontinuerlig (daglig) energirestriktion, kan resultera i måttlig viktminskning med liten eller ingen skillnad i vikt mellan grupperna på 12 månaders sikt (RCT).

Övriga interventioner som ingår i den aktuella HTA-rapporten:

- Lågkolhydratkost

Den uppdaterade litteratursökningen bekräftar i både RCT och SR resultaten från "Mat vid fetma" (SBU 2013) då måttlig lågkolhydratkost ger en signifikant större viktminskning på sex månaders sikt jämfört med lågfettkost; en statistiskt signifikant skillnad i viktminskning kvarstår vid 12 månader.

När måttlig lågkolhydratkost jämfördes med högkolhydratkost i tre RCT kunde det konstateras att kontrollgrupperna i en av tre RCT, som fick råd om att äta högkolhydratkost, hade en något större viktminskning jämfört med interventionsgruppen som åt lågkolhydratkost, med ett begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO). En studie undersökte effekten av energireducerad ketogen kost (mycket strikt lågkolhydratkost) jämfört med energireducerad kost med omfattande viktreduktion som följd i båda grupperna. Dock noterades flera svåra biverkningar till den ketogena kosten. Övriga effektmått som midjeomfång och blodtryck följde viktändringen.

- Kost med lågt glykemiskt index

Denna kostsammansättning gav i en stor RCT ingen ytterligare effekt på att behålla vikten jämfört med andra kostsammansättningar efter en initial viktminskning med lågenergipulver. Inga andra effektmått presenterades.

- Högproteinkost

Den uppdaterade litteratursökningen bekräftar i RCT resultaten från "Mat vid fetma" (SBU 2013) att högproteinkost inte ger större viktminskning än kontrollkost. Förändring i blodtryck följer viktändringen utan statistiskt säkerställda skillnader mellan interventions- och kontrollgrupper.

- Lågfettkost

Underlag från en SR visar att lågfettkost jämfört med kontrollkost ger större viktminskning på 6 till 12 månaders sikt. Resultat från en RCT visar att lågfettkost jämfört med högfettkost ger liknande viktminskning över tid. Det kan konstateras att andelen fett i kosten är underordnad energirestriktion för viktändring.

- Lågenergipulver

Den uppdaterade litteratursökningen bekräftar i SR resultaten från ”*Mat vid fetma*” (SBU 2013) att strikt användning av lågenergipulverkost (VLED/LED) leder till 1 till 2 kg viktminskning per vecka. Den uppdaterade analyserna visar att när man efter den strikta perioden fortsätter att använda måltidsersättning som en del av förändrade matvanor blir det en större viktminskning jämfört med andra mindre energirestriktiva interventioner.

Risker/ komplikationer

Studierna i det vetenskapliga underlaget som ligger till grund för slutsatserna rapporterar, när detta görs och med ett undantag (Moreno et al. 2014), inga eller endast få och milda komplikationer med de kostsammansättningar som studeras. Den kostsammansättning där man rapporterat om flera och påtagliga komplikationer är en kraftigt energirestriktiv ketogen kost (Moreno et al. 2014). Kostråden till denna kost inkluderade ett kolhydratintag <50 gram per dag från grönsaker och från en proteindryck som innehöll 4 gram kolhydrater. Symptomen av den energirestriktiva ketogena kosten inkluderade kraftlöshet, matthet, huvudvärk, muskelsvaghet, förstoppning, hyperurikemi och illamående.

Sammanfattning av kostbehandlingar

Det går inte att rangordna de kostsammansättningar som ingår i underlaget för denna HTA-rapport från mest till minst effekt på vikt och andra effektmått, framför allt på grund av att kontrollkosterna varit olika mellan de olika interventionerna. Råd om flera kostsammansättningar (exempelvis lågkolhydratkost, högproteinkost och lågfettkost) ger liknande viktminskning på 6 till 12 månaders sikt. Den aktuella litteraturgenomgången och resultatsammanställningen visar att lågenergipulver (VLED/LED) ger större viktminskning jämfört med kostintervention med mat. Sammanfattningsvis innebär resultaten i denna HTA-rapport att vi kan individualisera kostråden så att de passar den enskilde patienten med fetma. De två helt avgörande faktorerna för en framgångsrik kostbehandling av fetma är graden av energirestriktion och hur väl man håller sig till den energirestriktiva kosten, det vill säga hur följsam man är. Detta har överordnad betydelse för storleken på viktminskning och hur länge den kan bestå.

Intervention Mobil- eller webbapplikationer

Interventionen har utgjort av kost -och dietråd via mobil-och webb. Råden har givits regelbundet, i flera av studierna, dagligen. Kontrollerna vad det gäller studier med Mobil- och Webb-applikationer har utgjorts av något av följande: Standard Care, no intervention, brochures, information only, self help.

Mortalitet

Det saknas studier som utvärderat effekten av intervention med olika mobil- eller webbapplikationer på mortalitet.

Sjuklighet

Det saknas studier som utvärderat effekten av intervention med olika mobil- eller webbapplikationer på diabetes mellitus, hjärt-och kärlsjukdom, ledbesvär, sömnapné, cancer, depression och ångestsyndrom.

Vikt

Tio SR, totalt inkluderande 373-8967 patienter samt 16 RCT, inkluderande 51-1388 patienter identifierades. Av SR var fyra av hög, fyra av medelhög och två av låg kvalitet. Fyra RCT var välgjorda, nio hade vissa begränsningar, framför allt stort bortfall och tre RCT hade ytterligare begränsningar. Kvalitetsavdrag orsakades framförallt av ett stort bortfall. Kvalitetsavdrag gjordes om bortfallet låg över 20 %. Viktnedgången i de SR utvärderades efter 3-36 månader och i RCT efter 6-24 månader.

Slutsats:

Kost och dietråd via mobil/web-intervention leder till en större skillnad i viktminskning på 0,5 till 2,5 kg jämfört med kontrollgrupper upp till 2 års uppföljning (SR). I de tio SR varierade den absoluta viktnedgången i interventionsgrupperna mellan - 5,5 kg till ± 0 (range) upp till - 6,3 till +3,9 kg (range). Motsvarande resultat i kontrollgrupperna var -0,7 till + 0,3 kg (range) till -3,7 till + 1,2 kg (range). I RCT-studierna varierade den absoluta nedgången i vikt hos patienter med beteendeterapi mellan -5 kg till -12 kg och hos patienterna i kontrollgrupperna mellan -0,3 till -1,5 kg. Skillnaden i viktnedgång var statistiskt signifikant i samtliga SR och i 12/16 RCT. Starkt vetenskapligt underlag (GRADE $\oplus\oplus\oplus\oplus$).

Bibehållande av uppnådd viktreduktion (weight maintenance)

Fem SR, totalt 4091 patienter, två av hög, två av medel och en av låg kvalitet samt tre RCT, alla av hög kvalitet och inkluderande totalt 708 patienter utvärderade effekten på bibehållande av vikt.

Utvärderingen i de sex SR gjordes efter 6 mån till två år. Skillnaden i viktnedgång jämfört med kontroller låg på 0,3 - 0,7 kg efter 6-12 mån och på 0,9 kg efter 24 mån till fördel för interventionen. Skillnaden var signifikant i 3/6 SR. I tre RCT sågs en viktuppgång på mellan 0-2,0 kg efter 6-12 mån jämfört med 0,5-3,4 kg hos kontrollerna. Efter 12-24 mån sågs en uppgång på mellan 1,1 -3,4 kg hos interventionsgruppen jämfört med kontroller 2,3 -5,5 kg. Skillnaden var signifikant i 3/3 RCT.

Slutsats:

Effekten av Mobil/web-intervention på bibehållande av vikten är liten (enstaka kg) jämfört med standardvård (systematiska översikter och randomiserade studier).

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

BMI

3 SR, två av hög, en av låg kvalitet samt fem RCT, varav tre av hög kvalitet utvärderade BMI-förändring. I tre SR låg BMI-skillnaden i BMI på 0,4 - 1,0 kg/m² efter 3-12 månader jämfört med kontroller. I samtliga 3 var skillnaden signifikant. I de tre välgjorda RCT såg man en BMI nedgång på 1,5 - 2,0 enheter efter 6 månader (kontroll 0,1-0,5) och 1,7 enheter efter 12-24 månader. Skillnaden var signifikant i 4/5 RCT.

Slutsats:

Mobil/web-intervention resulterar i en måttlig större BMI-reduktion (0,4-1,0 kg/m²) jämfört med standardbehandling (systematiska översikter). I randomiserade studier noteras likaså en måttlig BMI reduktion (1,5–2,0 kg/m²) jämfört med standardbehandling.

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Blodtryck

En SR (totalt 286 patienter) av låg kvalitet samt fyra RCT (totalt 915 patienter), varav två av hög kvalitet utvärderade effekten av mobil/internet-behandling på blodtryck. I den ena studien av hög kvalitet sågs en liten signifikant skillnad i SBT vid 6 mån, ingen signifikant skillnad vid 24 mån och inga signifikanta skillnader i DBT. I den andra välgjorda RCT:n sågs större nedgångar i både SBT och DBT vid 6 mån, dock inte signifikant skilt från kontrollerna. Effekten av mobil/internet-baserade kost och dietråd på det SBT och DBT var således varierande men vanligtvis liten (1-2 mm) vid 6 mån. Skillnaden var signifikant i 2/3 studier. Vid 24 mån sågs inga signifikanta skillnader jämfört med kontroller.

Slutsats:

(baserad på enbart RCT): Mobil/internet-medierad viktning kan resultera i en liten nedgång i SBT vid 6 mån. Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

Livskvalitet

En välgjord RCT, inkluderande 159 patienter identifierades. Livskvalitet mättes med SF-12. Ingen skillnad i mental score sågs jämfört med kontroller efter 6 månader. En liten men signifikant fördel i fysisk score noterades hos interventionsgruppen.

Slutsats:

Mobil/internet-medierad viktning kan leda till en liten förbättring i livskvalitet/fysiskt score samt liten eller ingen skillnad i mental score jämfört med standard behandling.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

Summary of Findings(SoF) -

Mobil and web application with advices about diet and physical activity compared to standard care

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect (95%CI)	Absolute effect (For SR see Appendix)	Certainty of evidence GRADE
Weight	10 SR (373-8967 patients)+16 rct (51-1388 patients)	SR:Mean difference:-0.5 to-2.5 kg (3-24 months) Statistically significant in all 10 SR	RCT:-5 to-6 kg after 6 months compared to -0.3 to-1.5 kg Statistically significant in 12/16 RCT	⊕⊕⊕⊕ High
Weight maintenance	6 SR (total 4091 patients)+3 rct (708 patients)	SR:Mean difference:-0.3 to-0.7 kg (6-24 months) 0.9 kg (24 months) Statistically significant in 3/6 SR	RCT:weight regain:0-2.0 kg vs 0.5-3.4 kg (6-12 months). 1-1-3.4 vs 2.3-5.5 kg (12-24 months) Statistically significant in 3/3 RCT	⊕⊕⊕⊕ High
BMI	3 SR (7646 patients)+5 RCT (1030 patients)	SR: Mean difference:-0.4 to-1.0 kg/m ² (3-12 months) Statistically significant in 3/3 SR	RCT:BMI decrease of 1-5-2.0 units (6 months) vs control 0.1-0.5. After 12-24 months 1.7 vs 0.4 units Statistically significant in 4/5 RCT	⊕⊕⊕⊕ High
Blood pressure	1 SR (286 patients)+4 rct (915 patients)	-4 to - 11 mm vs -1 to -6 mm. Significant in 2/3 studies	RCT:SBT: 1-2 mm (6 months) NS (24 months) DBT: NS	⊕⊕○○ Low ¹
Quality of Life	1 RCT (159 patients)		Mental score: No difference (6 months) Physical score: small sign difference in favour of intervention	⊕⊕○○ Low ²

Footnotes:

¹ Serious study limitations due to only two studies of high quality (generalizability) and imprecision in results.

² Serious study limitation due to only one study (imprecision, low generalizability).

Allmänt om kontrollinterventioner

Alla systematiska litteraturöversikter som ingår i denna analys omfattar endast randomiserade kliniska prövningar. Det innebär att hela faktaunderlaget bygger på studier med randomisering till en eller en kombination av interventioner i jämförelse med en jämförande intervention. Denna utgörs aldrig av ingen behandling alls, utan i allmänhet av optimal behandling enligt för studietiden aktuella behandlingsrekommendationer. Om den aktuella studerade interventionen utgörs av flera åtgärder, som beteendeterapi, kostrådgivning och fysisk aktivitet, kan kontrollinterventionen utgöras av två av dessa tre komponenter, exempelvis kostrådgivning och fysisk aktivitet men inte beteendeterapi.

Look AHEAD-studien

Den i särklass största studien av effekterna av intensiv livsstilsintervention (ILI) genom en kombination av åtgärder är Look AHEAD (Action for Health in Diabetes). Ett antal studier utgående från Look AHEAD har publicerats och ingår i denna redovisning. Det primära syftet var att undersöka de långsiktiga effekterna vid diabetes mellitus av en sådan intervention syftande till viktminskning genom minskat energiintag och ökad fysisk aktivitet. Jämförelseinterventionen utgjordes av strukturerad uppföljning ("diabetes support and education", DSE). Det primära utfallsmåttet utgjordes av incidens av kardiovaskulära händelser, men en rad olika andra utfall studerades också, såsom kardiovaskulära riskfaktorer, diabetesrelaterade effektmått och komplikationer, kostnadseffektivitet, med mera.

5145 personer med typ 2-diabetes i åldern 45-75 år och BMI > 25 kg/m², rekryterades och randomiserades till ILI eller DSE. ILI innebar individuell uppföljning och behandling men också behandling i grupp, med syfte att minska kroppsvikten med 7 % och att upprätthålla fysisk träningsaktivitet under 175 minuter per vecka. Den mest intensiva behandlingsperioden var under första året, glesare under de följande tre åren, varefter deltagarna kontrollerades två gånger per år under återstoden av studietiden. Olika fördefinierade åtgärder användes för att hjälpa deltagarna att uppnå behandlingsmålen. DSE-gruppen erbjöds tre utbildningssessioner per år, och de ordinarie vårdgivarna, som skötte behandlingen i övrigt, stöddes för att uppnå sedvanliga behandlingsmål.

Studien genomfördes i USA vid 16 centra. Målet var att deltagarna skulle följas upp till 13.5 år, men studien avbröts i september 2012 (median för behandlingstid 9.6 år) på inrådan av studiens säkerhetskommitté, eftersom en futilitetsanalys visade att det inte fanns förutsättningar för ett positivt utfall avseende det primära effektmåttet, incidens av kardiovaskulär sjukdom.

Mortalitet

Den systematiska litteratursökningen kunde inte identifiera någon systematisk översikt innehållande användbara resultat avseende mortalitet. En välgjord RCT av hög kvalitet identifierades. Den studien, Look AHEAD (5145 deltagare), kunde inte påvisa någon effekt på dödlighet hos patienter med typ 2-diabetes och fetma av intensiv livsstilsintervention jämfört med sedvanlig patientutbildning.

Slutsats:

Livsstils- och viktnedgång genom en kombination av åtgärder vid typ 2-diabetes ger troligen liten eller ingen skillnad i mortalitet jämfört med sedvanlig patientutbildning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).

Hjärt- och kärlsjukdom

Vi kunde inte identifiera någon systematisk översikt innehållande användbara resultat avseende risken för hjärt- och kärlsjukdom. En välgjord RCT av hög kvalitet identifierades (5145 patienter). Den aktuella studien, Look AHEAD, kunde inte påvisa någon effekt på risken för hjärt- och kärlsjukdom hos patienter med typ 2-diabetes och fetma av intensiv livsstilsintervention jämfört med sedvanlig patientutbildning.

Slutsats:

Livsstils- och viktnedgång genom en kombination av åtgärder vid typ 2-diabetes ger troligen liten eller ingen skillnad i risk för hjärt- och kärlsjukdom jämfört med sedvanlig patientutbildning. Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).

Nedsatt glukostolerans och diabetes mellitus

En systematisk översikt inkluderande 84 RCT (antalet patienter ej rapporterat) och en RCT med 522 patienter identifierades. Den systematiska översikten var av hög kvalitet och RCT var av medelhög kvalitet. Minskad risk för utveckling av diabetes mellitus kunde påvisas i SR. En RCT, Diabetes Prevention Study, utvärderade intensiv livsstilsintervention under 4 år hos patienter med nedsatt glukostolerans. Resultaten visade 39 % lägre relativ risk för utveckling av diabetes jämfört med kontrollgruppen. Incidensen per 100 person-år var 4.5 (95 % CI 3.8, 5.5) i interventionsgruppen och 7.2 (95 % CI 6.1, 8.5) i kontrollgruppen, motsvarande 19 % absolut riskreduktion.

Slutsats:

Viktminskning genom en kombination av åtgärder minskar risken för utveckling av diabetes mellitus. Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Sömnapné

Vi kunde inte finna någon systematisk översikt innehållande användbara resultat avseende sömnapné. En RCT med 246 patienter identifierades. RCTn som var av hög kvalitet utvärderade förekomsten av sömnstörningar i en mindre andel (cirka 5 %) av deltagarna i Look AHEAD-studien. Resultaten visade lägre risk för sömnstörningar (apnea-hypopnea index, AHI) och en större andel studiedeltagare med remission av obstruktiv sömnapnésyndrom (20,7% jämfört med 3,6%) efter intensiv livsstilsintervention jämfört med sedvanlig patientutbildning.

Slutsats:

Viktminskning genom en kombination av åtgärder kan leda till liten eller ingen minskning av risken för sömnstörningar vid typ 2-diabetes.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

Depression och ångestsyndrom

Vi hittade ingen SR med utvärdering av avseende risken för depression eller ångestsyndrom. Två RCT identifierades med 5129 respektive 5145 patienter. De två studierna hade medelhög till hög kvalitet. Look AHEAD-studien (RCT) presenterade två rapporter dels resultat ett år efter starten och dels efter studiens slut (medianen för uppföljningstiden 9.6 år). Efter 1 år var det färre deltagare som uppvisade symtom på depression efter intensiv livsstilsintervention jämfört med sedvanlig patientutbildning (9.6% jämfört med 6.3%). Det var dock inte fler som uppvisade en minskning av symtom av depression. Efter cirka 10 års uppföljning sågs dock en 15 % lägre risk för depression hos gruppen som erbjudits intensiv livsstilsintervention.

Slutsats:

Viktminskning genom en kombination av åtgärder kan leda till liten eller ingen minskning av risken för depression vid typ 2-diabetes.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕OO).

Ledbesvär

Vi kunde inte identifiera några studier med utvärdering av ledbesvär.

Cancer

Vi kunde inte heller identifiera några studier med utvärdering av cancer.

Vikt och BMI

Tio SR och 16 RCT identifierades vilka inkluderade mellan 812 och 8013, respektive mellan 106 och 5145 patienter. De tio SR var av medelhög till hög kvalitet. SR varierade i omfattning och uppföljningstider (cirka 1-5 år). Med undantag av en RCT rapporterades statistiskt signifikanta effekter av kombinationer av åtgärder med syfte att åstadkomma viktnedgång. Om beteendeterapi ingick i behandlingen tenderade effekterna att öka, medan viktminskningen blev mindre om fysisk träning ingick. Skillnaden i vikt mellan studiegrupperna var i allmänhet 1,25 till 7,7 kg. I absoluta mått varierade viktnedgången i interventionsgruppen mellan 2 – 10 kg. I de studier som utvärderade BMI var skillnaden mellan grupperna 1,5 kg/m².

Av de 16 RCT som utvärderades härrörde två från Look AHEAD-studien (data efter 8 år och vid studiens slut). Skillnaden i viktnedgång mellan interventions- och kontrollgrupper

varierade mellan cirka -1,5 och -10 kg, och avseende BMI mellan -0,9 och -1,5 kg/m², eller mellan 2,5 och 11,5% i olika studier med olika effektmått. Den absoluta viktne­d­gången i interventionsgrupperna varierade mellan 1,4 till 14,3 kg och i kontrollgrupperna mellan 1,0 till 3,6 kg. Skillnaderna mellan grupperna var statistiskt signifikanta i alla studierna. Efter 8 år hade deltagarna i de två grupperna i Look AHEAD gått ner 4,7 % respektive 2,1 % av ursprungsvikten.

Slutsats:

En kombination av åtgärder ger en måttlig större vikt­re­duk­tion jämfört med standardbehandling. Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Bibehållande av uppnådd vikt­re­duk­tion (weight maintenance)

En nyligen välgjord SR (45 RCT, 7788 patienter) studerade bibehållande av vikten 12-30 månader efter en initial vikt­ne­d­gång på -4,0 till -21,3 kg (5-10%). Beteendeförändringar som fokuserade på kost och fysisk aktivitet resulterade i en medelskillnad på -1,56 (-2,27 to -0,86) kg efter 12 månader. Orlistat kombinerat med beteende förändringar resulterade i en skillnad på -1,80 (-2,54 to -1,06) kg. Statistiskt signifikanta skillnader kvarstod vid 24 men inte vid 30 månader.

Slutsats:

Beteendeförändringar kombinerade med kost och fysisk aktivitet eller med orlistat kan bibehålla uppnådd vikt­re­duk­tion på en 1,5 – 1,8 kg lägre viktnivå i upp till två år jämfört med patienter som erhållit sedvanligt omhändertagande.

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Midjeomfång

Ingen systematisk översiktsartikel studerade midjeomfång, medan fem RCT med mellan 150 och 5145 patienter gjorde detta. Dessa RCT var av medelhög till hög kvalitet. De genomsnittliga effekterna, som var statistiskt skilda mellan interventions- och kontrollgrupperna i alla fall utom ett, varierade mellan cirka 3 till 12 cm.

Slutsatser:

En kombination av åtgärder minskar troligen midjeomfånget måttligt.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).

Glukoskontroll vid diabetes, glukosmetabolism

Tre SR med mellan 4659 och 8013 patienter (för en SR rapporterades inte antalet patienter) samt åtta RCT med mellan 106 och 5145 patienter identifierades. De tre SR var av medelhög till hög kvalitet, liksom de åtta RCT. De tre SR studerade effektvariabler vid diabetes eller variabler relaterade till glukosmetabolismen. Det var sannolikt få studiedeltagare som hade diabetes i studierna. Det sågs inga effekter på fastande plasmaglukos och HbA1c i någon av studierna, medan det i en av dem sågs en statistiskt signifikant effekt på plasmaglukos två timmar efter intag av glukos.

Åtta RCT utvärderades. Fastande plasmaglukos var statistiskt signifikant lägre i tre studier av fem som utvärderade denna variabel som en effekt av aktiv intervention jämfört med kontrollgruppens behandling. HbA1c sänktes i två studier av fyra, varav den ena studien var Look AHEAD, vars deltagare alla hade diabetes mellitus (HbA1c 0.22%-enheter lägre i interventionsgruppen). Fastande seruminsulin sänktes i en studie av tre. I en studie

påverkades flera variabler positivt (medan några var neutrala) i de behandlingsgrupper som kombinerade fysisk träning med kostrådgivning (insulinkänslighetsindex, HOMA-ir och insulin under oral glukosbelastning).

Slutsats:

En kombination av åtgärder resulterar troligen i små eller inga effekter i variabler relaterade till glukosmetabolismen i de studerade populationerna. Vid typ 2-diabetes förbättras troligen HbA1c något. Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).

Blodtryck

Tre SR med mellan 4659 och 8013 patienter (en SR rapporterade inte antalet patienter) samt sex RCT med mellan 106 och 481 patienter identifierades. De tre SR var av medelhög till hög kvalitet och de sex RCT var av medelhög till hög kvalitet. De tre SR varierade avseende antal inkluderade studier och uppföljningstider (cirka 1-5 år). Överlag sågs en viss effekt på blodtryck som i allmänhet skilde sig signifikant mellan interventions- och kontrollgrupper. Förändringen av systoliskt blodtryck varierade mellan en sänkning, -10 mm Hg, och en höjning, + 1 mm Hg, men de vanligaste skillnaderna var 2 till 4 mm Hg mellan grupperna. Förändringen av diastoliskt blodtryck varierade mellan en sänkning, -12 mm Hg, och en höjning, + 1 mm Hg, men de vanligaste skillnaderna var cirka 2 mm Hg mellan grupperna. Av sex RCT som utvärderades visade alla utom två på signifikanta skillnader i systoliskt blodtryck mellan behandlingsgrupperna som var statistiskt signifikanta, medan skillnaderna i diastoliskt blodtryck var signifikant skilda i hälften av studierna. Sänkningen av systoliskt blodtryck varierade mellan -15 mm Hg och + 5 mm Hg mellan grupperna, och av diastoliskt blodtryck mellan -5 mm Hg och -1 mm Hg, men de vanligaste skillnaderna var cirka 1-2 mm Hg och nästan utan undantag till för mån för interventionsgrupperna.

Slutsats:

En kombination av åtgärder resulterar troligen i liten eller ingen effekt på blodtrycket. Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).

Livskvalitet

Vi kunde inte finna någon SR med utvärdering av livskvalitet. Två RCT med 407 respektive 5129 patienter identifierades. De två RCT var av medelhög och hög kvalitet. Look AHEAD, den ena av de två RCT, visade en positiv effekt på domänen fysisk funktion i SF-36 (ett livskvalitet-instrument), medan den andra studien (genomförd i en grupp patienter med artros) inte kunde påvisa någon gynnsam effekt på livskvalitet.

Slutsats:

En kombination av åtgärder kan resultera i en liten eller ingen förbättring av livskvalitet. Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).

Läkemedelsanvändning

Vi fann ingen SR med utvärdering av användning av olika läkemedel. En RCT identifierades (5121 patienter). RCTn var av hög kvalitet och visade att deltagare efter intensiv livsstilsintervention jämfört med sedvanlig patientutbildning använde 6 % färre antal läkemedel och till en 7 % lägre kostnad.

Slutsats:

En kombination av åtgärder kan resultera i liten eller ingen minskning av läkemedelsanvändning och kostnad för läkemedelsanvändning.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).

Summary of Findings (SoF) – Treatment with various kinds of combined interventions compared to standard lifestyle- and dietary advice

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect (95 % CI)	Absolute effect ⁱ (For SR see Appendix)	Certainty of evidence GRADE
Weight	8 SR (n= 812 - 8013) 9 RCT (n= 106-5145)	<u>In 4 SRs*</u> Mean difference at follow-up: - 1.25 to -7.7 kg (12 -18 months) Statistically significant in all SRs	<u>4 RCTs*</u> At 12- 18 months: - 1.4 to -14.3 kg compared to - 1.0 to -2.4 kg Statistically significant in 8 RCTs and non-significant in 1 RCT	⊕⊕⊕⊕ High
Body Mass Index	2 SR (n= 1580 - 8013) 5 RCT (n= 106-329)	<u>In 2 SRs*</u> Mean difference at follow-up: - 0.5 to -1.3 kg/m ² (12 -36 months) Statistically significant in both SRs	<u>3 RCTs*</u> At 12- 15 months: - 0.9 to - 5.6 kg/m ² compared to - 0.5 to -2.8 kg/m ² Statistically significant in all RCTs	⊕⊕⊕⊕ High
Waist circumference	5 RCT (n=150 - 5145)	<u>2 RCTs*</u> Difference at follow-up: - 2.7 to - 3.2 cm (12 – 115 months) Statistically significant in both RCTs	<u>3 RCTs*</u> At 12- 15 months: - 3.5 to - 7.2 cm compared to - 1.8 to -5.0 cm Statistically significant in all RCTs	⊕⊕⊕○ Moderate
Weight maintenance	1 SR (n-45 trials, 7788 patients)	<u>Mean difference (95%CI)</u> <u>-1.56 (-2.27 to -0.86) kg</u> <u>12 months</u> <u>-1.48 (-2.27 to -0.69) kg</u> <u>24 months</u> <u>-1.80 (-2.54 to -1.06)kg</u> <u>12 months</u>	Behavioral+diet+physical activity Behavioral + Orlistat	⊕⊕⊕⊕ High

Outcomes	Study design Number of studies Total number of patients	Relative effect (95%CI)	Absolute effect ⁱ	Certainty of evidence GRADE
Blood pressure	3 SR (n = 4659 – 8013) 6 RCT (n= 106-481)	<u>3 SRs*</u> Mean difference at follow-up: SBP: ± 0 to – 4.4 mm Hg DBP: ± 0 to – 1.4 mm Hg (12 months) Statistically significant in 2 SRs and non-significant in 1 SR	<u>3 RCTs*</u> At 12- 15 months: SBP: + 2 to – 3 mm Hg DBP: ± 0 to – 1 mm Hg Statistically significant in 1 RCT and non-significant in 2 RCTs	⊕⊕⊕○ Moderate
Fasting Glucose	3 SR (n= 4659 – 8013) 1 RCT (n = 241)	<u>In 2 SRs</u> Mean difference at follow-up: + 0.20 to - 0.29 mmol/l (12-36 months) Statistically significant in 1 SR and non-significant in 2 SRs	<u>1 RCT*</u> At 15 months: -2.7 to -4.2 mg/dL compared to + 0.2 mg/dL	⊕⊕⊕○ Moderate

Footnotes:

* In the Relative and Absolute effect-columns only studies that have reported the outcome in the same way are summarised. The number of studies may therefore differ compared to the 126 – 159.

i. Mean baseline value minus post-study value in the intervention groups compared to the control groups

Sammanfattning av olika kombinerade åtgärder

- Måttlig viktreduktion
(starkt vetenskapligt underlag, GRADE ⊕⊕⊕⊕).
- Minskar troligen midjeomfånget måttligt
(måttligt starkt vetenskapligt underlag, GRADE ⊕⊕⊕○),
- Troligen liten eller ingen effekt på blodtrycket
(måttligt starkt vetenskapligt underlag, GRADE ⊕⊕⊕○).

Vid fetma och samtidigt typ 2-diabetes ses:

- Troligen liten eller ingen skillnad i mortalitet jämfört med sedvanlig patientutbildning
(måttligt starkt vetenskapligt underlag, GRADE ⊕⊕⊕○),
- Troligen liten eller ingen skillnad i risk för hjärt- och kärlsjukdom jämfört med sedvanlig patientutbildning
(måttligt vetenskapligt underlag, GRADE ⊕⊕⊕○),
- Kan resultera i liten eller ingen minskning av risken för sömnstörningar
(begränsat vetenskapligt underlag, GRADE ⊕⊕○○),
- Kan resultera i liten eller ingen minskning av risken för depression
(begränsat vetenskapligt underlag, GRADE ⊕⊕○○),
- Troligen någon förbättring av HbA1c
(måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○),
- Kan resultera i liten eller ingen minskning av läkemedelsanvändning och kostnad för läkemedelsanvändning
(begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○)

Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?

- Socialstyrelsen
- Specialistföreningar
- Sektorsråd
- Annat

Vilken specialistförening eller sektorsråd?

Beteendeterapi, fysisk aktivitet, kost och en kombination av dessa utgör grunden för nuvarande fetmabehandling i regionala riktlinjer (VGR, Skåne, Stockholm, Östergötland med flera), liksom i Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder. Nuvarande Handlingsprogram mot övervikt och fetma i Västra Götalandsregionen (2008) förankrades i berörda sektorsråd.

8. Etiska aspekter

(Appendix 5)

Det är inget etiskt problem att på individuell bas erbjuda behandling syftande till viktnedgång för en patient med fetma. Valet av metod måste dock individualiseras för att optimera följsamheten och det skulle vara oetiskt att inte erbjuda sådant behandlingsstöd hos den motiverade enskilde individen, eftersom effekterna för honom eller henne kan vara goda.

Det är emellertid ett etiskt dilemma att de tillgängliga metoderna som studerats i randomiserade studier i genomsnitt resulterar i små till måttliga effekter på vikten och att resultat på flera års sikt saknas. Det är ett etiskt problem att det till stor del saknas studier avseende effekterna av icke-kirurgiska viktreducerande åtgärder på mortalitet, sjuklighet och livskvalitet. Hälso- och sjukvården efterfrågar starkt dokumentation på om dessa åtgärder leder till en påtaglig och kvarstående viktnedgång och en bättre hälsa för att göra prioriteringar av olika hälsofrämjande åtgärdsprogram.

Även om de studerade behandlingseffekterna är små eller måttliga på gruppnivå är det sannolikt att det är av stor betydelse att ytterligare viktuppgång hos personer med övervikt eller fetma förhindras för att motverka fetma-relaterad sjuklighet och försämrad livskvalitet.

9. Organisationen

Fetmabehandling genom förändringar av kost, fysisk aktivitet samt genom behandling med orlistat, beteendeterapi och en kombination av dessa metoder är i bruk i VGR om än i varierande omfattning.

Handlingsprogram liknande Handlingsprogrammet mot övervikt och fetma i Västra Götalandsregionen finns och följs i flera landsting och regioner i Sverige.

Det finns ett kontinuerligt behov av utbildning för personer involverade i behandling av fetma. Berörda personalgrupper är läkare, sjuksköterskor, undersköterskor, dietister och fysioterapeuter.

För närvarande bedrivs fetmabehandling i primärvård och vid Regionalt Obesitascentrum i VGR vid SU/Sahlgrenska. Den regionala vårdprocessen för fetma kommer att utreda och verka för en spridning av behandlingskompetensen, dels i primärvården och dels på sekundär respektive tertiär vårdnivå.

10. Ekonomiska aspekter

Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder (Socialstyrelsen 2011) framhåller de kostnader för ohälsa som ofördelaktiga levnadsvanor för med sig, det vill säga rökning, alkohol, bristande fysisk aktivitet, ohälsosamma kostvanor, men anger att kostnaderna för behandling av de två sistnämnda är svåra att beräkna. SBU-rapporten Mat vid fetma drar likartade slutsatser.

11. Kunskapsluckor

Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor

Följsamhet

Den långsiktiga framgången för kirurgisk men i synnerhet för icke kirurgisk fetmabehandling vilar på patientens förmåga att förändra levnadsvanor, så att en obalans mellan energiintag och energiomsättning upprätthålls över lång tid. Sett ur detta perspektiv kan fetmabehandling ses som ett omfattande åtagande som inbegriper genomgående förändringar av patientens levnadsvanor under lång tid. De som framgångsrikt minskat i vikt och lyckats behålla en lägre vikt under många år har förutom förändrade matvanor och fysisk aktivitetsvanor också gjort omfattande förändringar i hela sin livssituation (Thomas et al. 2014).

Exempel på detta är att byta yrke, bryta upp från relationer, börja tränarutbildningar för att kunna vidmakthålla gynnsamma levnadsvanor för en lägre vikt. Kunskapen om hur man kan behålla gynnsamma levnadsvanor för en lägre vikt är dock begränsad. Det behövs mer kunskap om hur vi i kliniken kan hjälpa och stödja patienter i behandling till ökad följsamhet till energirestriktiva matvanor över lång tid. Vilka faktorer och verktyg underlättar, vilka är hindren till följsamhet? Vilka delar i en strukturerad fetmabehandling underlättar respektive begränsar följsamhet? Kan vi identifiera patienter som har lättare respektive svårare att upprätthålla godtagbar följsamhet över tid?

Individualisering

De bakomliggande förklaringarna till fetma är många, och erfarenhetsmässigt står det klart att olika patienter har helt olika hjälpbehov. För vissa är det avgörande med beteendeterapi, för andra kan behovet av kunskap om kost, energi och fysisk aktivitet vara avgörande. Man kan hävda att studierna har en god vetenskaplig design och hög intern validitet, medan den externa validiteten, det vill säga tillämpligheten utanför studiesituationen, kan vara lägre. Studier av den maximala effekten av individualiserad behandling saknas, delvis på grund av att de kan vara utmanande att genomföra.

Om fetmavården i större grad än vad som är fallet kunnat identifiera patienter lämpliga för en specifik åtgärd redan före behandlingsstart, skulle möjligheterna öka att kunna styra patienten till rätt behandlingsform där resurser finns, eller lägga resurser på effektiva viktminskningsmetoder. Med kunnande om att identifiera patienter som sannolikt kommer att minska i vikt (om det är effektmåttet) har man en hög professionell medvetenhet om risken att utsätta patienten för onödig mental påfrestning av (ännu) en behandling utan framgång.

Neuropsykiatriskt funktionshinder

Det finns en överrepresentation av fetma bland patienter med neuropsykiatriskt funktionshinder. Denna patientgrupp har stora svårigheter att minska i vikt. Inte sällan behöver de mer eller mindre stöd från omgivningen att klara vardagen vilket inkluderar att handla och laga mat. Sjukdomen i sig kan bjuda på flera hinder för matvaneförändringar, exempelvis förlust av impuls kontroll, eventuellt nedsatt aptit-mättnadsreglering och uthållighet. Detta är endast några få exempel som antyder svårigheterna för dessa patienter att genomföra hållbara livsstilsförändringar för en lägre vikt men indikerar också behovet av tvärprofessionell forskning inom både aptit-mättnadsreglering, somatisk, psykiatrisk och beteendeforskning för denna patientgrupp.

Nya läkemedel

Nya läkemedel är under utprovning och kan förväntas lanseras närmsta åren. Deras effekter och optimala patientgrupper för dessa återstår att dokumentera.

Intresse inom er verksamhet att initiera studier inom området.

Institutionen för medicin på Sahlgrenska/SU har en mycket lång tradition med internationellt framstående forskning inom området övervikt och fetma. Flera studier pågår idag vid institutionen, varav vissa i samarbete med andra specialtområden vilka involveras genom fetmarelaterad samsjuklighet såsom diabetes mellitus eller nedsatt fertilitet.

För närvarande pågår den inledande rekryteringsfasen av en stor tio-årig prospektiv studie som kartlägger patientgrupperna som genomgår medicinsk jämfört med kirurgisk behandling av fetma. Bland annat utvärderas socioekonomisk status och psykiatrisk ohälsa som prediktorer och riskfaktorer för utfallen och förekomsten av komplikationer efter behandling. Randomiserade interventionsstudier planeras utifrån grundstudiens resultat med syfte att förbättra behandlingsutfallet vid behandling av fetma.

Vi planerar också nya studier med syfte att utöka kunskapen om befintliga och presumtiva behandlingsalternativ mot obesitas, för att utvärdera effekterna av kost och LED, värdet av strukturerad uppföljning, samt introduktion av ett kvalitetsregister för fetmavård.

12. Diskussion

Syftet med denna HTA är att utreda det vetenskapliga underlaget för olika metoder att främja viktnedgång (utan fetmakirurgi). I utvärderingen ingår endast randomiserade kliniska prövningar eller systematiska översikter och metaanalyser av randomiserade studier eftersom sådana utgör den mest tillförlitliga studietypen att säkerställa effekterna av en intervention.

Randomiserade kliniska prövningar har hög intern validitet men begränsas ibland av lägre extern validitet. Dessa studier är vanligen dyra att genomföra och har därför som regel kortare uppföljningstider än observationsstudier och deltagarantalet är ofta begränsat. När det gäller interventionsstudier mot övervikt och fetma har de flesta studierna inte längre duration än 6 – 24 månader. I en sådan studiesituation ses ofta en sjunkande följsamhet över tid med det livsstilsmodifierande interventionsprogrammet och en icke obetydlig andel av deltagarna avbryter studien i förtid. Detta kan innebära att statistiska samband mellan intervention och effektmått försvagas, trots att de teoretiska förutsättningarna för att interventionen ska påverka effektmåten finns.

De epidemiologiska sambanden mellan kroppsvikt, sjuklighet och död har dock studerats nyligen och är inte helt samstämmiga avseende BMI-nivå med lägst risk. Risken för död i västerländska populationer är i en studie rapporterat lägst i BMI-intervallet 22.5–25- kg/m² (Prospective studies collaboration, 2009) och ökar därefter med ökad BMI. I en annan studie (Flegal et al. 2013) var BMI mer än 35 kg/m² associerad med ökad dödlighet men däremot inte BMI 30-35 kg/m². Detta innebär att viktminskning i de lägre BMI-intervallen inte säkert kan förväntas reducera dödligheten på populationsnivå. Risken för död och särskilt kardiovaskulär mortalitet ökar dock därefter med graden av fetma (Prospective Studies Collaboration 2009). I observationsstudier där tusentals personer har observeras under många år, har man observerat att de som äter så kallad ”medelhavsmat” har minskad risk att insjukna i hjärt- och kärlsjukdom, i vissa cancerformer, och i Alzheimers- och i Parkinsons sjukdom (Sofi et al. 2008, Sofi et al. 2014). Den främsta begränsningen med observationsstudier är att man inte kan styrka kausalitet mellan intervention och utfall.

Att ändra livsstil med icke-kirurgiska åtgärder, vilket viktnedgång kräver, kan inte direkt jämföras med andra typer av interventioner, såsom vid kirurgiska åtgärder, eller kontinuerlig läkemedelsbehandling. Vid livsstilsförändringar med viktnedgång som mål, är graden av restriktion av energiintag och följsamhet till densamma de två viktigaste framgångsfaktorerna. För de allra flesta studier som utgör underlaget i denna HTA-rapport avtar följsamheten till de givna råden med tiden, vilket innebär att sannolikheten för att nå en skillnad mellan interventions- och kontrollgrupperna för ett givet effektmått minskar. Deltagarna i kontrollgrupperna har i de allra flesta studier av viktreducerande åtgärder som inkluderats i denna HTA också fått någon typ av behandling som påverkar vikten. Detta innebär att interventions- och kontrollgrupperna närmar sig varandra avseende viktminskningen och andra förändringar i riskfaktorer. Detta kan medföra att eventuella positiva effekter på mortalitet, hjärt- och kärlsjukdom och nyinsjuknande i diabetes mellitus blir svåra att upptäcka.

Sammanfattningsvis visar denna HTA-rapport, trots begränsad följsamhet bland studiedeltagare, att man kan genom livsstilsinterventioner som inkluderar restriktion av energiintag, regelbunden fysisk aktivitet, läkemedel och beteendeförändring nå effekter på vikt och fetma-relaterade riskfaktorer. Effekter på dödlighet och hjärt- och kärlsjukdom har inte kunnat dokumenteras på gruppnivå, men kan vara betydelsefulla för den enskilde individen.

Appendix 1, Search strategy, study selection and reference lists

Question at issue:

What is the efficacy of treatment with the drug orlistat; specified patient behavioural programmes; increased degree of physical activity; different specified dietary interventions; or support by IT-applications; or by various combinations of these interventional measures with regard to mortality, morbidity and weight reduction compared to conventional non-surgical intervention?

PICO (P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome)

P1: Adults ≥ 18 years with BMI ≥ 25 kg/m²*

I: Interventions:

- I1- Drug treatment with orlistat
- I2- Behavioural therapy
- I3- Physical activity
- I4- Dietary interventions
- I5- Mobile or web-applications
- I6- Combination therapy (i.e. combinations of 1-5)

C: Conventional intervention

O: Critical for decision-making:

- Mortality
- Morbidity (glucose intolerance, diabetes mellitus, cardiovascular disease, osteoarthritis, sleep apnoea, cancer, depression and anxiety syndromes)

Important but not critical for decision-making:

- Weight and BMI
- Blood pressure
- Quality of life
- Waist circumference

Not important for decision-making:

- Use of pharmacological therapy

Risks and complications

Limitations

Study design:

Systematic reviews

Randomised controlled trials

Publication dates:

Published after the last date of the latest included systematic reviews

Orlistat: June 2012

Behavioural therapy: November 2012

Physical activity: March 2012

Cost intervention: November 15, 2012

Mobile or web-application: April 2, 2011

Combination therapy: February 2013

Languages:

English, Swedish, Danish, Norwegian, and HTA-reports with an English summary

Study populations:

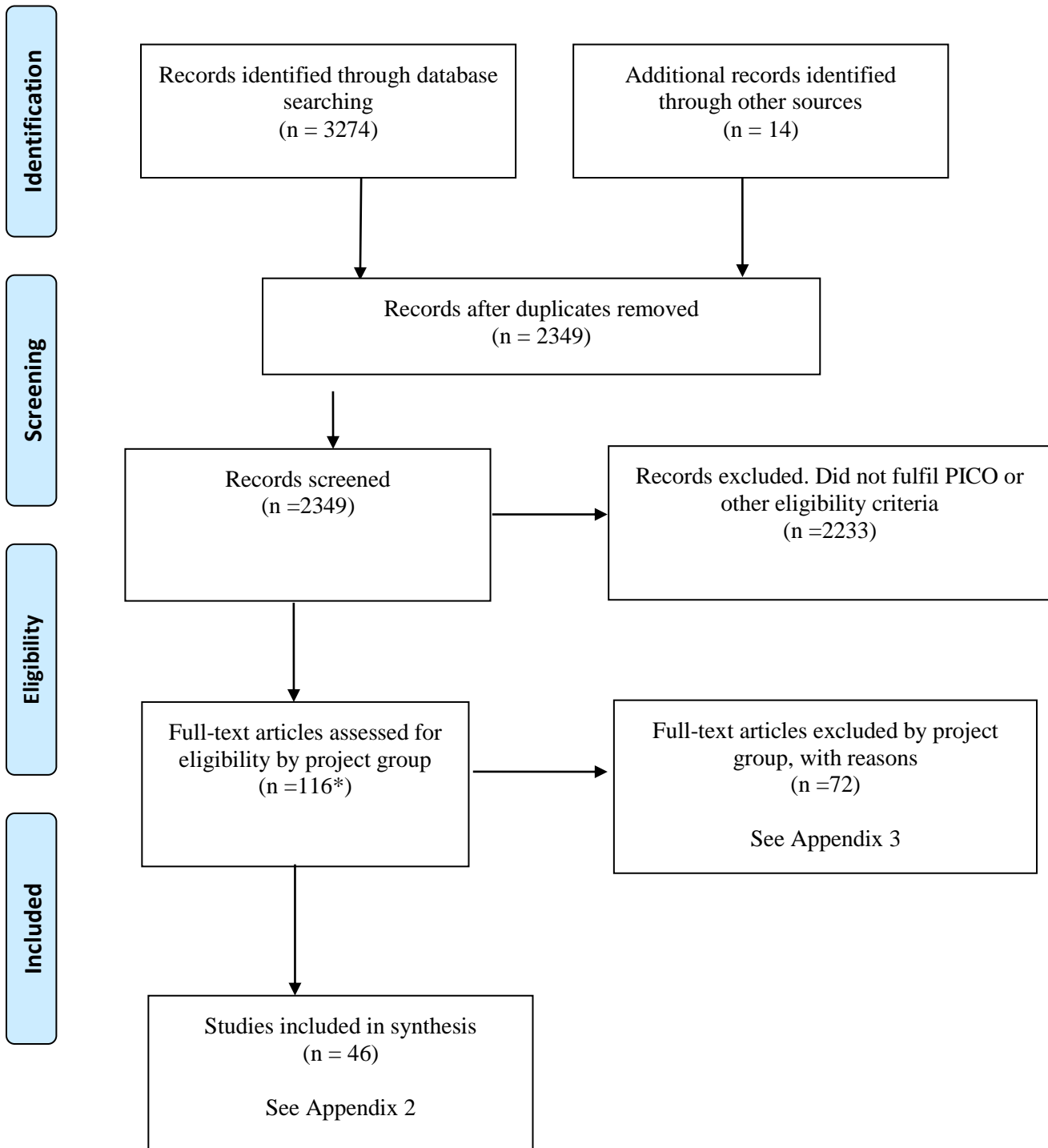
Predominantly Caucasian populations.

Studies of patient groups with psychiatric illnesses or of pregnant women are excluded.

Time of follow-up:

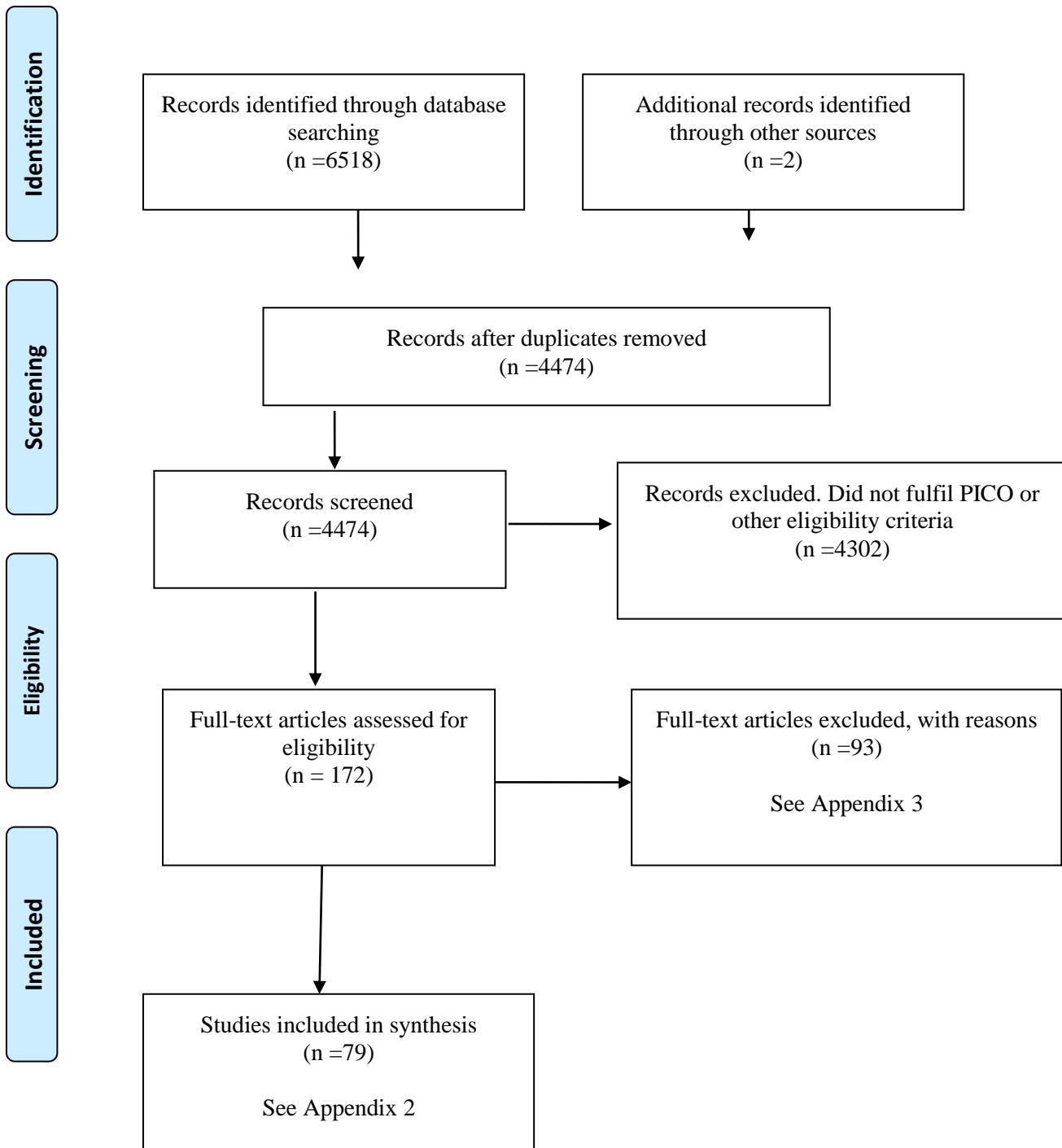
RCTs with less than 6 months follow-up are excluded.

Selection process – flow diagram – Systematic reviews



*The total number of articles assessed for eligibility is 116. Some articles have been assessed by different groups and are excluded by one and included by another, which is why 46+72 is 118 and not 116.

Selection process – flow diagram – RCT studies



Search strategies – systematic reviews

Database: PubMed

Date: 2014-04-24

No of results: 1663

#	Searches	Result
#23	Search #14 NOT #18 Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	1663
#19	Search #14 NOT #18	1771
#18	Search #15 OR #16 OR #17	7351245
#17	Search ((animals[mh]) NOT (animals[mh] AND humans[mh]))	3880741
#16	Search Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Comment[ptyp] OR case reports[ptyp]	2807611
#15	Search ((child[mh]) NOT (child[mh] AND adult[mh]))	948048
#14	Search #3 AND #7 AND #13	2062
#13	Search #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	256315
#12	Search Meta-Analysis[Publication Type] OR Meta-Analysis as Topic[Mesh]	57190
#11	Search systematic[sb]	211787
#10	Search (review[tiab] OR reviews[tiab]) AND (search*[tiab]) AND (medline[tiab] OR medlars[tiab] OR embase[tiab] OR pubmed[tiab] OR cochrane[tiab] OR psychInfo[tiab] OR psychlit[tiab] OR CINAHL[tiab])	51223
#9	Search systematic[tiab] AND (review[tiab] OR reviews[tiab] OR overview[tiab] OR search*[tiab])	74623
#8	Search meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab]	63670
#7	Search #4 OR #5 OR #6	1831887
#6	Search intervention[ti] OR interventions[ti] OR prevent*[ti] OR effect[ti] OR effects[ti] OR impact[ti]	1769125
#5	Search "Weight Loss"[Mesh:NoExp] OR "Weight Reduction Programs"[Mesh]	23452
#4	Search weight-loss[tiab] OR weightloss[tiab] OR weight maintenance[tiab] OR weight control[tiab] OR weight reduction[tiab] OR weight-reducing[tiab] OR reducing weight[tiab] OR weight change*[tiab] OR multi-intervention*[tiab]	67793
#3	Search #1 OR #2	215632
#2	Search obesity[tiab] OR obese[tiab] OR overweight[tiab] OR over-weight[tiab]	184222
#1	Search (("Obesity"[Mesh:NoExp]) OR "Obesity, Abdominal"[Mesh]) OR "Obesity, Morbid"[Mesh]	132529

Database: Embase (OVID) 1974 to 2014 April 23)

Date: 2014-04-24

No of results: 176

#	Searches	Results
1	obesity/ or abdominal obesity/ or diabetic obesity/ or maternal obesity/ or morbid obesity/	260368
2	(obesity or obese or over-weight or overweight).ti,ab.	246368
3	1 or 2	314910
4	weight reduction/	96410
5	(weight-loss or weightloss or weight maintenance or weight control or weight reduction or weight-reducing or reducing weight or weight change* or multi-intervention*).ti,ab.	92040
6	(intervention or interventions or prevent* or effect or effects or impact).ti.	2049779
7	4 or 5 or 6	2165459
8	(meta-analy* or metaanaly*).ti,ab.	79357
9	(systematic and (review or reviews or overview or search*)).ti,ab.	88225
10	((review or reviews) and search*).ti,ab.	92306
11	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or psycInfo or psychlit or CINAHL).ti,ab.	104948
12	10 and 11	58621
13	"systematic review"/ or "systematic review (topic)"/	78653
14	meta analysis/ or "meta analysis (topic)"/	89043
15	8 or 9 or 12 or 13 or 14	217702
16	3 and 7 and 15	2547
17	limit 16 to embase	2220
18	limit 17 to ((danish or english or norwegian or swedish) and (article or "review"))	1660
19	(animal not (animal and human)).sh.	1186064
20	18 not 19	1660
21	exp child/	2063028
22	exp adult/	5294438
23	21 not (21 and 22)	1539959
24	20 not 23	1611
25	limit 24 to exclude medline journals	176

Database: The Cochrane Library (Wiley)

Date: 2014-05-05

No of results: 454*

1. *Cochrane reviews* **104**
2. *Technology assessments* **60**
3. *Other reviews* **286**
Economic evaluations **4**

*This is the number of results retrieved from three searches. The first one, #5 below, was used for the databases *Cochrane reviews*, the second #11, was used for the database *Technology assessments* and the third one #18 was used for the databases *Other reviews*, *Technology assessments* and *Economic evaluations*.

#	Searches	Results
#1	obesity or obese or over-weight or overweight:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13911
#2	MeSH descriptor: [Obesity] this term only	6821
#3	MeSH descriptor: [Obesity, Abdominal] explode all trees	71
#4	MeSH descriptor: [Obesity, Morbid] explode all trees	635
#5	#1 or #2 or #3 or #4	13911
#6	weight-loss or weightloss or weight next maintenance or weight next control or weight next reduction or weight-reducing or reducing next weight or weight next change or multi-intervention*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8986
#7	MeSH descriptor: [Weight Loss] this term only	3413
#8	MeSH descriptor: [Weight Reduction Programs] explode all trees	145
#9	intervention or interventions or prevent* or effect or effects or impact:ti (Word variations have been searched)	209950
#10	#6 or #7 or #8 or #9	215709
#11	#5 and #10	8364
#12	meta-analy* or metaanaly*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21767
#13	(systematic and (review or reviews or overview or search*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21650
#14	(review or reviews) and (search*) and (medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or psycInfo or psychlit or CINAHL):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7735
#15	MeSH descriptor: [Meta-Analysis] explode all trees	166
#16	MeSH descriptor: [Meta-Analysis as Topic] explode all trees	551
#17	#12 or #13 or #14 or #15 or #16	40173
#18	#5 and #10 and #17	396

Database: CRD
Date: 2014-05-05
No of results: 755
IN HTA 126
IN DARE, NHSEED 629

#	Searches	Results
1	(obesity or obese or over-weight or overweight)	1360
2	(weight-loss or weightloss or weight maintenance or weight control or weight reduction or weight-reducing or reducing weight or weight change* or multi-intervention*)	930
3	(intervention or interventions or prevent* or effect or effects or impact):TI	12753
4	#2 OR #3	13347
5	#1 AND #4	839
6	(#5) IN HTA	126
7	(meta-analy* or metaanaly*)	20172
8	((systematic and (review or reviews or overview or search*)))	44263
9	((review or reviews) and (search*) and (medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or psycInfo or psychlit or CINAHL))	20831
10	#7 OR #8 OR #9	45269
11	#1 AND #4 AND #10	687
12	(#11) IN DARE, NHSEED	629

Database: PsycINFO
Date: 2014-05-05
No of results: 226

#	Searches	Results
S15	S3 AND S7 AND S13	226
S14	S3 AND S7 AND S13	232
S13	S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12	43,126
S12	DE "Meta Analysis"	3,374
S11	AB (review or reviews) AND AB search* AND AB (medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or psycInfo or psychlit or CINAHL)	14,059
S10	TI (review or reviews) AND TI search* AND TI (medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or psycInfo or psychlit or CINAHL)	7
S9	TI ((systematic and (review or reviews or overview or search*))) OR AB ((systematic and (review or reviews or overview or search*)))	19,024

S8	TI (meta-analy* or metaanaly*) OR AB (meta-analy* or metaanaly*)	18,064
S7	S4 OR S5 OR S6	359,810
S6	TI intervention or interventions or prevent* or effect or effects or impact	350,589
S5	DE "Weight Loss"	2,256
S4	TI (weight-loss or weightloss or "weight maintenance" or "weight control" or "weight reduction" or weight-reducing or "reducing weight" or "weight change*" or multi-intervention*) OR AB (weight-loss or weightloss or "weight maintenance" or "weight control" or "weight reduction" or weight-reducing or "reducing weight" or "weight change*" or multi-intervention*)	11,100
S3	S1 OR S2	26,535
S2	DE "Obesity"	15,375
S1	TI (obesity or obese or over-weight or overweight) OR AB (obesity or obese or over-weight or overweight)	25,791

The web-sites of **SBU, Kunnskapssenteret** and **Sundhedsstyrelsen** were visited
2014-05-06
The SBU-report *Mat vid fetma* was identified.

Reference lists

A comprehensive review of reference lists brought 14 records

Search strategies – RCT studies

Database: EMBASE (OVID SP) 1980 to Present

Date: 2014-10-31

No of results: 543

#	Searches	Results
1	obesity/ or abdominal obesity/ or diabetic obesity/ or maternal obesity/ or morbid obesity/	272391
2	(obesity or obese or over-weight or overweight).ti,ab.	258613
3	1 or 2	329258
4	weight reduction/	103394
5	(weight-loss or weightloss or weight maintenance or weight control or weight reduction or weight-reducing or reducing weight or weight change* or multi-intervention*).ti,ab.	95711
6	(intervention or interventions or prevent* or effect or effects or impact).ti.	1969211
7	4 or 5 or 6	2089832
8	3 and 7	77476

9	(child not (child and adult)).sh.	832945
10	(animal not (animal and human)).sh.	1192984
11	9 or 10	2025921
12	8 not 11	72498
13	exp randomized controlled trial/ or controlled clinical trial/ or exp "randomized controlled trial (topic)"/	544286
14	random\$.ti,ab.	907202
15	13 or 14	1142957
16	12 and 15	12427
17	limit 16 to (embase and yr="2011 -Current")	5277
18	limit 17 to (article or conference paper or "review")	3154
19	limit 18 to exclude medline journals	543

Database: PubMed
Date: 2014-10-31
No of results: 3215

#	Searches	Results
#21	Search #13 AND #14 Filters: Publication date from 2011/01/01; Swedish; Norwegian; English; Danish	3215
#16	Search #13 AND #14 Filters: Publication date from 2011/01/01	3266
#15	Search #13 AND #14	8809
#14	Search Randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR randomly[tiab] OR placebo[tiab] OR controlled trial[tiab] OR controlled clinical trial[tiab] OR random[tiab] OR RCT[tiab] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR Controlled Clinical Trial [Publication Type]	994174
#13	Search #8 NOT #12	39645
#12	Search #9 OR #10 OR #11	7492897
#11	Search ((child[mh]) NOT (child[mh] AND adult[mh]))	965571
#10	Search ((animals[mh]) NOT (animals[mh] AND humans[mh]))	3943237
#9	Search (Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Comment[ptyp] OR case reports[ptyp])	2874632
#8	Search #3 AND #7	50691

#	Searches	Results
#7	Search #4 OR #5 OR #6	1880168
#6	Search intervention[ti] OR interventions[ti] OR prevent*[ti] OR effect[ti] OR effects[ti] OR impact[ti]	1814840
#5	Search "Weight Loss"[Mesh:NoExp] OR "Weight Reduction Programs"[Mesh]	24532
#4	Search weight-loss[tiab] OR weightloss[tiab] OR weight maintenance[tiab] OR weight control[tiab] OR weight reduction[tiab] OR weight-reducing[tiab] OR reducing weight[tiab] OR weight change*[tiab] OR multi-intervention*[tiab]	70627
#3	Search #1 OR #2	226423
#2	Search obesity[tiab] OR obese[tiab] OR overweight[tiab] OR over-weight[tiab]	194020
#1	Search (("Obesity"[Mesh:NoExp]) OR "Obesity, Abdominal"[Mesh]) OR "Obesity, Morbid"[Mesh]	137720

Database: The Cochrane Library

Date: 2014-10-31

No of results: 2760 *Clinical trials*

ID	Search	Results
#1	obesity or obese or over-weight or overweight:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15095
#2	MeSH descriptor: [Obesity] this term only	6923
#3	MeSH descriptor: [Obesity, Abdominal] explode all trees	73
#4	MeSH descriptor: [Obesity, Morbid] explode all trees	648
#5	#1 or #3 or #3 or #4	15095
#6	MeSH descriptor: [Weight Loss] this term only	3472
#7	MeSH descriptor: [Weight Reduction Programs] this term only	156
#8	weight-loss or weightloss or weight next maintenance or weight next control or weight next reduction or weight-reducing or reducing next weight or weight next change or multi-intervention*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9756
#9	intervention or interventions or prevent* or effect or effects or impact:ti (Word variations have been searched)	218003
#10	#6 or #7 or #8 or #9	224227
#11	#5 and #10	9085
#12	randomized or randomised or randomly or placebo or "controlled trial" or "controlled clinical trial" or random or RCT:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	497771
#13	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees	20503

#14	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	140
#15	#12 or #13 or #14	497813
#16	#11 and #15 Publication Year from 2011 to 2014	2891
#17	#16 <i>In</i>: Clinical trials	2760

Reference lists

A comprehensive review of reference lists brought 2 records

Reference lists

ORLISTAT

Included SR

Chilton M, Dunkley A, Carter P, Davies MJ, Khunti K, Gray LJ. The effect of antiobesity drugs on waist circumference: a mixed treatment comparison. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(3):237-47.

Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):532-46.

Osei-Assibey G, Adi Y, Kyrou I, Kumar S, Matyka K. Pharmacotherapy for overweight/obesity in ethnic minorities and White Caucasians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(5):385-93.

Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7631):1194-9.

Please note: This printed version does not display the correct figures. The printed version is an abridged version of a paper published on bmj.com on 15 November 2007. Correct data is found in the online version; BMJ 15 November 2007, doi: 10.1136/bmj.39385.413113.25

Zhou YH, Ma XQ, Wu C, Lu J, Zhang SS, Guo J, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7(6):e39062.

Included RCT

Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(6):843-54.

Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P. Effects of 1-year orlistat treatment compared to placebo on insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(2):187-95.

Excluded SR

Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. HTA Technology Assessment. Health Technology Assessment, 2012.

Delaet D, Schauer D. Obesity in adults. *Clin Evid (Online).* 2011;2011.

Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araujo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014;348:g2646.

Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, et al. 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;107(10):1755-67.

Gray LJ, Cooper N, Dunkley A, Warren FC, Ara R, Abrams K, et al. A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity. *Obes Rev*. 2012;13(6):483-98.

Harrell TK, Ross LA, King DS. Overview of pharmacologic treatment of obesity: Past experiences, present options, and future directions. *J Pharm Technol*. 2005;21(6):319-24.

Mujoomdar M, Spry C. Pharmacological interventions for weight loss: a review of the clinical and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2009

Schnee DM, Zaiken K, McCloskey WW. An update on the pharmacological treatment of obesity. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(8):1463-74.

Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014;311(1):74-86.

Excluded RCT

Smith TJ, Crombie A, Sanders LF, Sigrist LD, Bathalon GP, McGraw S, et al. Efficacy of orlistat 60 mg on weight loss and body fat mass in US Army soldiers. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(4):533-40.

BEHAVIORAL THERAPY

Included SR

Anderson LM, Quinn TA, Glanz K, Ramirez G, Kahwati LC, Johnson DB, et al. The effectiveness of worksite nutrition and physical activity interventions for controlling employee overweight and obesity: a systematic review. *Am J Prev Med*. 2009;37(4):340-57.

Armstrong MJ, Mottershead TA, Ronksley PE, Sigal RJ, Campbell TS, Hemmelgarn BR. Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2011;12(9):709-23.

Booth HP, Prevost TA, Wright AJ, Gulliford MC. Effectiveness of behavioural weight loss interventions delivered in a primary care setting: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. 2014.

Hartmann-Boyce J, Johns DJ, Jebb SA, Aveyard P. Effect of behavioural techniques and delivery mode on effectiveness of weight management: systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev*. 2014.

Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011a;155(7):434-47.

Mastellos N, Gunn Laura H, Felix Lambert M, Car J, Majeed A. Transtheoretical model stages of change for dietary and physical exercise modification in weight loss management for overweight and obese adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(2).

Middleton KM, Patidar SM, Perri MG. The impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13(6):509-17.

Shaw Kelly A, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(2).

Yoong SL, Carey M, Sanson-Fisher R, Grady A. A systematic review of behavioural weight-loss interventions involving primary-care physicians in overweight and obese primary-care patients (1999-2011). *Public Health Nutr.* 2013;16(11):2083-99.

Included RCT

Barone Gibbs B, Kinzel LS, Pettee Gabriel K, Chang YF, Kuller LH. Short- and long-term eating habit modification predicts weight change in overweight, postmenopausal women: results from the WOMAN study. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(9):1347-55, 55.e1-2.

Cole RE, Boyer KM, Spanbauer SM, Sprague D, Bingham M. Effectiveness of prediabetes nutrition shared medical appointments: prevention of diabetes. *Diabetes Educ.* 2013;39(3):344-53.

Dutton GR, Nackers LM, Dubyak PJ, Rushing NC, Huynh TV, Tan F, et al. A randomized trial comparing weight loss treatment delivered in large versus small groups. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2014;11(1):123.

Gorin AA, Raynor HA, Fava J, Maguire K, Robichaud E, Trautvetter J, et al. Randomized controlled trial of a comprehensive home environment-focused weight-loss program for adults. *Health Psychol.* 2013;32(2):128-37.

Hardcastle SJ, Taylor AH, Bailey MP, Harley RA, Hagger MS. Effectiveness of a motivational interviewing intervention on weight loss, physical activity and cardiovascular disease risk factors: a randomised controlled trial with a 12-month post-intervention follow-up. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2013;10:40.

Igelström H, Emtner M, Lindberg E, Åsenlöf P. Tailored behavioral medicine intervention for enhanced physical activity and healthy eating in patients with obstructive sleep apnea syndrome and overweight. *Sleep Breath.* 2014;18(3):655-68.

Johnston CA, Rost S, Miller-Kovach K, Moreno JP, Foreyt JP. A randomized controlled trial of a community-based behavioral counseling program. *Am J Med.* 2013;126(12):1143.e19-24.

Leahey TM, Thomas JG, LaRose JG, Wing RR. A randomized trial testing a contingency-based weight loss intervention involving social reinforcement. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(2):324-9.

Leahey TM, Wing RR. A randomized controlled pilot study testing three types of health coaches for obesity treatment: Professional, peer, and mentor. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):928-34.

Ma J, Yank V, Xiao L, Lavori PW, Wilson SR, Rosas LG, et al. Translating the Diabetes Prevention Program lifestyle intervention for weight loss into primary care: a randomized trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173(2):113-21.

Nanchahal K, Power T, Holdsworth E, Hession M, Sorhaindo A, Griffiths U, et al. A pragmatic randomised controlled trial in primary care of the Camden Weight Loss (CAMWEL) programme. *BMJ Open.* 2012;2(3).

Poelman MP, de Vet E, Velema E, de Boer MR, Seidell JC, Steenhuis IH. PortionControl@HOME: Results of a Randomized Controlled Trial Evaluating the Effect of a Multi-Component Portion Size Intervention on Portion Control Behavior and Body Mass Index. *Ann Behav Med.* 2014.

Sherwood NE, Crain AL, Martinson BC, Anderson CP, Hayes MG, Anderson JD, et al. Enhancing long-term weight loss maintenance: 2 year results from the Keep It Off randomized controlled trial. *Prev Med.* 2013;56(3-4):171-7.

Vetter ML, Wadden TA, Chittams J, Diewald LK, Panigrahi E, Volger S, et al. Effect of lifestyle intervention on cardiometabolic risk factors: results of the POWER-UP trial. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37 Suppl 1:S19-24.

Xiao L, Yank V, Wilson SR, Lavori PW, Ma J. Two-year weight-loss maintenance in primary care-based Diabetes Prevention Program lifestyle interventions. *Nutr Diabetes*. 2013;3:e76.

Excluded SR

Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(10):1553-62, 62a-62e.

Dombrowski SU, Avenell A, Sniehot FF. Behavioural interventions for obese adults with additional risk factors for morbidity: systematic review of effects on behaviour, weight and disease risk factors. *Obes Facts*. 2010;3(6):377-96.

Institute for Clinical Systems I. Behavioral therapy programs for weight loss in adults. Bloomington MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2005.

Kossmann B, Ulle T, Kahl KG, Wasem J, Aidelsburger P. Behaviour therapy for obesity treatment considering approved drug therapy. *GMS Health Technol Assess*. 2008;4:Doc04.

Lang A, Froelicher ES. Management of overweight and obesity in adults: behavioral intervention for long-term weight loss and maintenance. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2006;5(2):102-14.

Pearson ES. Goal setting as a health behavior change strategy in overweight and obese adults: a systematic literature review examining intervention components. *Patient Educ Couns*. 2012;87(1):32-42.

Rose SA, Poynter PS, Anderson JW, Noar SM, Conigliaro J. Physician weight loss advice and patient weight loss behavior change: a literature review and meta-analysis of survey data. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(1):118-28.

Seo DC, Sa J. A meta-analysis of psycho-behavioral obesity interventions among US multiethnic and minority adults. *Prev Med*. 2008;47(6):573-82.

Tuah NA, Amiel C, Qureshi S, Car J, Kaur B, Majeed A. Transtheoretical model for dietary and physical exercise modification in weight loss management for overweight and obese adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):Cd008066.

Vallis M, Piccinini-Vallis H, Sharma AM, Freedhoff Y. Clinical review: modified 5 As: minimal intervention for obesity counseling in primary care. *Can Fam Physician*. 2013;59(1):27-31.

Excluded RCT

Annesi J. Effects of treatment differences on psychosocial predictors of exercise and improved eating in obese, middle-age adults. *J Phys Act Health*. 2013a;10(7):1024-31.

Annesi JJ, Porter KJ. Reciprocal effects of treatment-induced increases in exercise and improved eating, and their psychosocial correlates, in obese adults seeking weight loss: a field-based trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2013b;10:133.

- Buscemi J, Murphy JG, Berlin KS, Raynor HA. A behavioral economic analysis of changes in food-related and food-free reinforcement during weight loss treatment. *J Consult Clin Psychol*. 2014;82(4):659-69.
- Elder CR, Gullion CM, Funk KL, Debar LL, Lindberg NM, Stevens VJ. Impact of sleep, screen time, depression and stress on weight change in the intensive weight loss phase of the LIFE study. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(1):86-92.
- Forman EM, Butryn ML, Juarascio AS, Bradley LE, Lowe MR, Herbert JD, et al. The mind your health project: a randomized controlled trial of an innovative behavioral treatment for obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(6):1119-26.
- Gelo OCG, Zips A, Ponocny-Seliger E, Neumann K, Balugani R, Gold C. Hypnobeavioral and hypnoenergetic therapy in the treatment of obese women: A pragmatic randomized clinical trial. *Int J Clin Exp Hypn*. 2014;62(3):260-91.
- Gorin AA, Powers TA, Koestner R, Wing RR, Raynor HA. Autonomy support, self-regulation, and weight loss. *Health Psychol*. 2014;33(4):332-9.
- Kiernan M, Brown SD, Schoffman DE, Lee K, King AC, Taylor CB, et al. Promoting healthy weight with "stability skills first": a randomized trial. *J Consult Clin Psychol*. 2013;81(2):336-46.
- Kumanyika SK, Fassbender JE, Sarwer DB, Phipps E, Allison KC, Localio R, et al. One-year results of the Think Health! study of weight management in primary care practices. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(6):1249-57.
- Latner JD, Ciao AC, Wendicke AU, Murakami JM, Durso LE. Community-based behavioral weight-loss treatment: long-term maintenance of weight loss, physiological, and psychological outcomes. *Behav Res Ther*. 2013;51(8):451-9.
- Muggia C, Falchi AG, Michelini I, Montagna E, De Silvestri A, Grecchi I, et al. Brief group cognitive behavioral treatment in addition to prescriptive diet versus standard care in obese and overweight patients. A randomized controlled trial. *e-SPEN Journal*. 2014;9(1):e26-e33.
- Pinto AM, Fava JL, Hoffmann DA, Wing RR. Combining behavioral weight loss treatment and a commercial program: a randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(4):673-80.
- Puhkala J, Kukkonen-Harjula K, Mansikkamaki K, Aittasalo M, Hublin C, Karmeniemi P, et al. Lifestyle counseling to reduce body weight and cardiometabolic risk factors among truck and bus drivers - a randomized controlled trial. *Scand J Work Environ Health*. 2014.
- Sarwer DB, Moore RH, Diewald LK, Chittams J, Berkowitz RI, Vetter M, et al. The impact of a primary care-based weight loss intervention on the quality of life. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37 Suppl 1:S25-30.
- Steinberg DM, Tate DF, Bennett GG, Ennett S, Samuel-Hodge C, Ward DS. Daily self-weighing and adverse psychological outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med*. 2014;46(1):24-9.
- Swencionis C, Wylie-Rosett J, Lent MR, Ginsberg M, Cimino C, Wassertheil-Smoller S, et al. Weight change, psychological well-being, and vitality in adults participating in a cognitive-behavioral weight loss program. *Health Psychol*. 2013;32(4):439-46.
- Svetkey LP, Clark JM, Funk K, Corsino L, Batch BC, Hollis JF, et al. Greater weight loss with increasing age in the weight loss maintenance trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(1):39-44.

Volger S, Wadden TA, Sarwer DB, Moore RH, Chittams J, Diewald LK, et al. Changes in eating, physical activity and related behaviors in a primary care-based weight loss intervention. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37 Suppl 1:S12-8.

PHYSICAL ACTIVITY

Included SR

Aadland E, Anderssen SA. [The effect of physical activity on weight loss]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133(1):37-40.

Johns DJ, Hartmann-Boyce J, Jebb SA, Aveyard P. Diet or Exercise Interventions vs Combined Behavioral Weight Management Programs: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct Comparisons. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(10):1557-68.

Katzmarzyk PT, Lear SA. Physical activity for obese individuals: a systematic review of effects on chronic disease risk factors. *Obes Rev*. 2012;13(2):95-105.

Kuhle CL, Steffen MW, Anderson PJ, Murad MH. Effect of exercise on anthropometric measures and serum lipids in older individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(6):e005283.

Schwingshackl L, Dias S, Strasser B, Hoffmann G. Impact of different training modalities on anthropometric and metabolic characteristics in overweight/obese subjects: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e82853.

Shaw Kelly A, Gennat Hanni C, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(4).

Thorogood A, Mottillo S, Shimony A, Filion KB, Joseph L, Genest J, et al. Isolated aerobic exercise and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2011;124(8):747-55.

Washburn RA, Szabo AN, Lambourne K, Willis EA, Ptomey LT, Honas JJ, et al. Does the method of weight loss effect long-term changes in weight, body composition or chronic disease risk factors in overweight or obese adults? A systematic review. *PLoS One*. 2014;9(10):e109849.

Included RCT

Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salerno G, Fallucca S, Nicolucci A, et al. Supervised exercise training counterbalances the adverse effects of insulin therapy in overweight/obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):39-41.

Belanger-Gravel A, Godin G, Bilodeau A, Poirier P. The effect of implementation intentions on physical activity among obese older adults: a randomised control study. *Psychol Health*. 2013;28(2):217-33.

DeLany JP, Kelley DE, Hames KC, Jakicic JM, Goodpaster BH. Effect of physical activity on weight loss, energy expenditure, and energy intake during diet induced weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(2):363-70.

Donnelly JE, Honas JJ, Smith BK, Mayo MS, Gibson CA, Sullivan DK, et al. Aerobic exercise alone results in clinically significant weight loss for men and women: midwest exercise trial 2. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(3):E219-28.

Hunt K, Wyke S, Gray CM, Anderson AS, Brady A, Bunn C, et al. A gender-sensitised weight loss and healthy living programme for overweight and obese men delivered by Scottish Premier League football clubs (FFIT): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9924):1211-21.

Jakicic JM, Rickman AD, Lang W, Davis KK, Gibbs BB, Neiberg R, et al. Time-Based Physical Activity Interventions for Weight Loss: A Randomized Trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2014.

Kline CE, Sui X, Hall MH, Youngstedt SD, Blair SN, Earnest CP, et al. Dose-response effects of exercise training on the subjective sleep quality of postmenopausal women: exploratory analyses of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2012;2(4).

Morey MC, Pieper CF, Edelman DE, Yancy WS, Jr., Green JB, Lum H, et al. Enhanced fitness: a randomized controlled trial of the effects of home-based physical activity counseling on glycemic control in older adults with prediabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(9):1655-62.

Napoli N, Shah K, Waters DL, Sinacore DR, Qualls C, Villareal DT. Effect of weight loss, exercise, or both on cognition and quality of life in obese older adults. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):189-98. *Additional information found in: Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1218-29.*

St-Onge M, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Faraj M, Doucet E, Lavoie JM. Impact of energy restriction with or without resistance training on energy metabolism in overweight and obese postmenopausal women: a Montreal Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause*. 2013;20(2):194-201.

Unick JL, O'Leary KC, Bond DS, Wing RR. Physical activity enhancement to a behavioral weight loss program for severely obese individuals: A preliminary investigation. *ISRN Obes*. 2012;2012.

Excluded SR

Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(5):579-84.

Conn VS, Hafdahl A, Phillips LJ, Ruppert TM, Chase JA. Impact of physical activity interventions on anthropometric outcomes: systematic review and meta-analysis. *J Prim Prev*. 2014;35(4):203-15.

Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araujo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g2646.

Fabricatore AN, Wadden TA, Higginbotham AJ, Faulconbridge LF, Nguyen AM, Heymsfield SB, et al. Intentional weight loss and changes in symptoms of depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(11):1363-76.

Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49(1):1-10.

Kouvelioti R, Vagenas G, Langley-Evans S. Effects of exercise and diet on weight loss maintenance in overweight and obese adults: a systematic review. *J Sports Med Phys Fitness*. 2014;54(4):456-74.

Richardson CR, Newton TL, Abraham JJ, Sen A, Jimbo M, Swartz AM. A meta-analysis of pedometer-based walking interventions and weight loss. *Ann Fam Med*. 2008;6(1):69-77.

Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(11 Suppl):S547-52.

Excluded RCT

Duggan C, Xiao L, Wang CY, McTiernan A. Effect of a 12-month exercise intervention on serum biomarkers of angiogenesis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(4):648-57.

Gademan MG, Deutekom M, Hosper K, Stronks K. The effect of exercise on prescription on physical activity and wellbeing in a multi-ethnic female population: A controlled trial. *BMC Public Health.* 2012;12:758.

Heinrich KM, Patel PM, O'Neal JL, Heinrich BS. High-intensity compared to moderate-intensity training for exercise initiation, enjoyment, adherence, and intentions: an intervention study. *BMC Public Health.* 2014;14:789.

Miller GD, Isom S, Morgan TM, Vitolins MZ, Blackwell C, Brosnihan KB, et al. Effects of a community-based weight loss intervention on adipose tissue circulating factors. *Diabetes Metab Syndr.* 2014.

Noe JG, Dosa A, Ranky M, Pavlik G. Cardiovascular results of an individually controlled complex prevention. *Acta Physiol Hung.* 2014;101(1):1-12.

Nordby P, Auerbach PL, Rosenkilde M, Kristiansen L, Thomasen JR, Rygaard L, et al. Endurance training per se increases metabolic health in young, moderately overweight men. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(11):2202-12.

Paoli A, Pacelli QF, Moro T, Marcolin G, Neri M, Battaglia G, et al. Effects of high-intensity circuit training, low-intensity circuit training and endurance training on blood pressure and lipoproteins in middle-aged overweight men. *Lipids Health Dis.* 2013;12:131.

Trussardi Fayh AP, Lopes AL, Fernandes PR, Reischak-Oliveira A, Friedman R. Impact of weight loss with or without exercise on abdominal fat and insulin resistance in obese individuals: a randomised clinical trial. *Br J Nutr.* 2013;110(3):486-92.

DIET

Included SR

Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(1):14-23.

Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;312(9):923-33.

Naude CE, Schoonees A, Senekal M, Young T, Garner P, Volmink J. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7):e100652.

Included RCT

Aller EE, Larsen TM, Claus H, Lindroos AK, Kafatos A, Pfeiffer AFH, et al. Weight loss maintenance in overweight subjects on ad libitum diets with high or low protein content and glycemic index: the DIOGENES trial 12-month results. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(12):1511-7.

Arguin H, Dionne IJ, Senechal M, Bouchard DR, Carpentier AC, Ardilouze JL, et al. Short- and long-term effects of continuous versus intermittent restrictive diet approaches on body composition and the metabolic profile in overweight and obese postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*. 2012;19(8):870-6.

Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, Yao L, Bunol C, Liu Y, et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(5):309-18.

Calleja Fernandez A, Vidal Casariego A, Cano Rodriguez I, Ballesteros Pomar MD. One-year effectiveness of two hypocaloric diets with different protein/carbohydrate ratios in weight loss and insulin resistance. *Nutr Hosp*. 2012;27(6):2093-101.

Dalle Grave R, Calugi S, Gavasso I, El Ghoch M, Marchesini G. A randomized trial of energy-restricted high-protein versus high-carbohydrate, low-fat diet in morbid obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):1774-81.

de Jonge L, Bray GA, Smith SR, Ryan DH, Souza RJ, Loria CM, et al. Effect of diet composition and weight loss on resting energy expenditure in the POUNDS LOST study. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(12):2384-9.

Foraker RE, Pennell M, Sprangers P, Vitolins MZ, DeGraffinreid C, Paskett ED. Effect of a low-fat or low-carbohydrate weight-loss diet on markers of cardiovascular risk among premenopausal women: a randomized trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(8):675-80.

Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(5):714-27.

Haufe S, Utz W, Engeli S, Kast P, Bohnke J, Pofahl M, et al. Left ventricular mass and function with reduced-fat or reduced-carbohydrate hypocaloric diets in overweight and obese subjects. *Hypertension*. 2012;59(1):70-5.

Jakubowicz D, Froy O, Wainstein J, Boaz M. Meal timing and composition influence ghrelin levels, appetite scores and weight loss maintenance in overweight and obese adults. *Steroids*. 2012;77(4):323-31.

Jesudason D, Nordin BC, Keogh J, Clifton P. Comparison of 2 weight-loss diets of different protein content on bone health: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2013a;98(5):1343-52.

Jesudason DR, Pedersen E, Clifton PM. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts. *Am J Clin Nutr*. 2013b;98(2):494-501.

Keogh JB, Pedersen E, Petersen KS, Clifton PM. Effects of intermittent compared to continuous energy restriction on short-term weight loss and long-term weight loss maintenance. *Clinical Obesity*. 2014;4(3):150-6.

Lutze J, Taylor P, Brinkworth GD, Wyld B, Syrette J, Wilson CJ, et al. Psychological well-being response to high protein and high carbohydrate weight loss diets in overweight and obese men: A randomized trial. *e-SPEN Journal*. 2013;8(6):e235-e40.

Makris A, Darcey VL, Rosenbaum DL, Komaroff E, Vander Veur SS, Collins BN, et al. Similar effects on cognitive performance during high- and low-carbohydrate obesity treatment. *Nutr Diabetes*. 2013;3:e89.

Mellberg C, Sandberg S, Ryberg M, Eriksson M, Brage S, Larsson C, et al. Long-term effects of a Palaeolithic-type diet in obese postmenopausal women: a 2-year randomized trial. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(3):350-7.

Moreno B, Bellido D, Sajoux I, Goday A, Saavedra D, Crujeiras AB, et al. Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity. *Endocrine.* 2014.

Rock CL, Flatt SW, Pakiz B, Taylor KS, Leone AF, Brelje K, et al. Weight loss, glycemic control, and cardiovascular disease risk factors in response to differential diet composition in a weight loss program in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1573-80.

Soenen S, Martens EA, Hochstenbach-Waelen A, Lemmens SG, Westerterp-Plantenga MS. Normal protein intake is required for body weight loss and weight maintenance, and elevated protein intake for additional preservation of resting energy expenditure and fat free mass. *J Nutr.* 2013;143(5):591-6.

Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes Care.* 2014;37(11):2909-18.

Wycherley TP, Brinkworth GD, Clifton PM, Noakes M. Comparison of the effects of 52 weeks weight loss with either a high-protein or high-carbohydrate diet on body composition and cardiometabolic risk factors in overweight and obese males. *Nutr Diabetes.* 2012;2:e40.

Excluded SR

Kaiser KA, Brown AW, Bohan Brown MM, Shikany JM, Mattes RD, Allison DB. Increased fruit and vegetable intake has no discernible effect on weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(2):567-76.

Soeliman FA, Azadbakht L. Weight loss maintenance: A review on dietary related strategies. *J Res Med Sci.* 2014;19(3):268-75.

Excluded RCT

Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Castaner O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ.* 2014 Nov 18;186(17):E649-57.

Bachman JL, Raynor HA. Effects of manipulating eating frequency during a behavioral weight loss intervention: a pilot randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(5):985-92.

Davis NJ, Tomuta N, Isasi CR, Leung V, Wylie-Rosett J. Diabetes-specific quality of life after a low-carbohydrate and low-fat dietary intervention. *Diabetes Educ.* 2012;38(2):250-5.

de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Abete I, Bondia-Pons I, Navas-Carretero S, Forga L, et al. A new dietary strategy for long-term treatment of the metabolic syndrome is compared with the American Heart Association (AHA) guidelines: the MEtabolic Syndrome REDuction in NAVarra (RESMENA) project. *Br J Nutr.* 2014;111(4):643-52.

Del Giglio M, Gisondi P, Tessari G, Girolomoni G. Weight reduction alone may not be sufficient to maintain disease remission in obese patients with psoriasis: a randomized, investigator-blinded study. *Dermatology.* 2012;224(1):31-7.

Foster GD, Wadden TA, Lagrotte CA, Vander Veur SS, Hesson LA, Homko CJ, et al. A randomized comparison of a commercially available portion-controlled weight-loss intervention with a diabetes self-management education program. *Nutr Diabetes*. 2013;3:e63.

Hikmat F, Appel LJ. Effects of the DASH diet on blood pressure in patients with and without metabolic syndrome: Results from the DASH trial. *J Hum Hypertens*. 2014;28(3):170-5.

Krebs JD, Elley CR, Parry-Strong A, Lunt H, Drury PL, Bell DA, et al. The Diabetes Excess Weight Loss (DEWL) Trial: a randomised controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(4):905-14.

Lasa A, Miranda J, Bullo M, Casas R, Salas-Salvado J, Larretxi I, et al. Comparative effect of two Mediterranean diets versus a low-fat diet on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(7):767-72.

Leader NJ, Ryan L, Molyneaux L, Yue DK. How best to use partial meal replacement in managing overweight or obese patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):251-3.

Lin PH, Wang Y, Grambow SC, Goggins W, Almirall D. Dietary saturated fat intake is negatively associated with weight maintenance among the PREMIER participants. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(3):571-5.

Lowe MR, Butryn ML, Thomas JG, Coletta M. Meal replacements, reduced energy density eating, and weight loss maintenance in primary care patients: a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(1):94-100.

Poddar KH, Ames M, Hsin-Jen C, Feeney MJ, Wang Y, Cheskin LJ. Positive effect of mushrooms substituted for meat on body weight, body composition, and health parameters. A 1-year randomized clinical trial. *Appetite*. 2013;71:379-87.

Poulsen SK, Due A, Jordy AB, Kiens B, Stark KD, Stender S, et al. Health effect of the New Nordic Diet in adults with increased waist circumference: a 6-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):35-45.

Qi Q, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):506-13.

Raynor HA, Steeves EA, Hecht J, Fava JL, Wing RR. Limiting variety in non-nutrient-dense, energy-dense foods during a lifestyle intervention: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1305-14.

Rezaeipour M, Apanasenko GL, Nychyporuk VI. Investigating the effects of negative calorie diet compared with low-calorie diet on weight loss and lipid profile in sedentary overweight/obese middle-aged and older men. *Kuwait Medical Journal*. 2014;46(2):106-11.

Salinardi TC, Batra P, Roberts SB, Urban LE, Robinson LM, Pittas AG, et al. Lifestyle intervention reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors in worksites. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):667-76.

Shahnazari M, Ceresa C, Foley S, Fong A, Zidaru E, Moody S. Nutrition-focused wellness coaching promotes a reduction in body weight in overweight US veterans. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(7):928-35.

Shirai K, Saiki A, Oikawa S, Teramoto T, Yamada N, Ishibashi S, et al. The effects of partial use of formula diet on weight reduction and metabolic variables in obese type 2 diabetic patients--multicenter trial. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7(1):e43-54.

Stomby A, Simonyte K, Mellberg C, Ryberg M, Stimson RH, Larsson C. Diet-induced weight loss has chronic tissue-specific effects on glucocorticoid metabolism in overweight postmenopausal women. *Int J Obes (Lond)*. 2014; [Epub 2014 Oct 28].

Tapsell LC, Batterham MJ, Thorne RL, O'Shea JE, Grafenauer SJ, Probst YC. Weight loss effects from vegetable intake: a 12-month randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(7):778-85.

Tate DF, Turner-McGrievy G, Lyons E, Stevens J, Erickson K, Polzien K, et al. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):555-63.

Turner-McGrievy GM, Davidson CR, Wilcox S. Does the type of weight loss diet affect who participates in a behavioral weight loss intervention? A comparison of participants for a plant-based diet versus a standard diet trial. *Appetite*. 2014;73:156-62.

Whigham LD, Valentine AR, Johnson LK, Zhang Z, Atkinson RL, Tanumihardjo SA. Increased vegetable and fruit consumption during weight loss effort correlates with increased weight and fat loss. *Nutr Diabetes*. 2012;2:e48.

Whitham C, Mellor DD, Goodwin S, Reid M, Atkin SL. Weight maintenance over 12 months after weight loss resulting from participation in a 12-week randomised controlled trial comparing all meal provision to self-directed diet in overweight adults. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(4):384-90.

Zulet MA, Bondia-Pons I, Abete I, de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Forga L, et al. The reduction of the metabolic syndrome in Navarra-Spain (RESMENA-S) study: a multidisciplinary strategy based on chrononutrition and nutritional education, together with dietetic and psychological control. *Nutr Hosp*. 2011;26(1):16-26.

MOBILE-/WEB-BASED APPLICATIONS

Included SR

Bacigalupo R, Cudd P, Littlewood C, Bissell P, Hawley MS, Buckley Woods H. Interventions employing mobile technology for overweight and obesity: an early systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2013;14(4):279-91.

Coons MJ, Demott A, Buscemi J, Duncan JM, Pellegrini CA, Steglitz J, et al. Technology Interventions to Curb Obesity: A Systematic Review of the Current Literature. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2012;6(2):120-34.

Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Fujiwara K, Hirasawa R, et al. Effect of Web-based lifestyle modification on weight control: a meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(5):675-85.

Levine DM, Savarimuthu S, Squires A, Nicholson J, Jay M. Technology-Assisted Weight Loss Interventions in Primary Care: A Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2014.

Lyzwinski LN. A systematic review and meta-analysis of mobile devices and weight loss with an Intervention Content Analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2014;4(3):311-85.

Neve M, Morgan PJ, Jones PR, Collins CE. Effectiveness of web-based interventions in achieving weight loss and weight loss maintenance in overweight and obese adults: a systematic review with meta-analysis. *Obes Rev.* 2010;11(4):306-21.

Reed VA, Schifferdecker KE, Rezaee ME, O'Connor S, Larson RJ. The effect of computers for weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med.* 2012;27(1):99-108.

Siopis G, Chey T, Allman-Farinelli M. A systematic review and meta-analysis of interventions for weight management using text messaging. *J Hum Nutr Diet.* 2014.

Weinstein PK. A review of weight loss programs delivered via the Internet. *J Cardiovasc Nurs.* 2006;21(4):251-8; quiz 9-60.

Wieland LS, Falzon L, Sciamanna Chris N, Trudeau Kimberlee J, Brodney Folse S, Schwartz Joseph E, et al. Interactive computer-based interventions for weight loss or weight maintenance in overweight or obese people. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012(8).

Included RCT

Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, Wang NY, Coughlin JW, Daumit G, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med.* 2011;365(21):1959-68.

Archer E, Groessl EJ, Sui X, McClain AC, Wilcox S, Hand GA, et al. An economic analysis of traditional and technology-based approaches to weight loss. *Am J Prev Med.* 2012;43(2):176-82.

Dekkers JC, van Wier MF, Ariens GA, Hendriksen IJ, Pronk NP, Smid T, et al. Comparative effectiveness of lifestyle interventions on cardiovascular risk factors among a Dutch overweight working population: a randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2011;11(1):49.

Krukowski RA, Tilford JM, Harvey-Berino J, West DS. Comparing behavioral weight loss modalities: incremental cost-effectiveness of an internet-based versus an in-person condition. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(8):1629-35.

Luley C, Blaik A, Reschke K, Klose S, Westphal S. Weight loss in obese patients with type 2 diabetes: effects of telemonitoring plus a diet combination - the Active Body Control (ABC) Program. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;91(3):286-92.

Morgan PJ, Callister R, Collins CE, Plotnikoff RC, Young MD, Berry N, et al. The SHED-IT community trial: a randomized controlled trial of internet- and paper-based weight loss programs tailored for overweight and obese men. *Ann Behav Med.* 2013;45(2):139-52.

Morgan PJ, Lubans DR, Collins CE, Warren JM, Callister R. 12-month outcomes and process evaluation of the SHED-IT RCT: an internet-based weight loss program targeting men. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(1):142-51.

Pellegrini CA, Verba SD, Otto AD, Helsel DL, Davis KK, Jakicic JM. The comparison of a technology-based system and an in-person behavioral weight loss intervention. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(2):356-63.

Radcliff TA, Bobroff LB, Lutes LD, Durning PE, Daniels MJ, Limacher MC, et al. Comparing Costs of Telephone vs Face-to-Face Extended-Care Programs for the Management of Obesity in Rural Settings. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(9):1363-73.

Sherwood NE, Crain AL, Martinson BC, Anderson CP, Hayes MG, Anderson JD, et al. Enhancing long-term weight loss maintenance: 2 year results from the Keep It Off randomized controlled trial. *Prev Med*. 2013;56(3-4):171-7.

Shuger SL, Barry VW, Sui X, McClain A, Hand GA, Wilcox S, et al. Electronic feedback in a diet- and physical activity-based lifestyle intervention for weight loss: a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:41.

Steinberg DM, Tate DF, Bennett GG, Ennett S, Samuel-Hodge C, Ward DS. The efficacy of a daily self-weighing weight loss intervention using smart scales and e-mail. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):1789-97.

Sullivan DK, Goetz JR, Gibson CA, Washburn RA, Smith BK, Lee J, et al. Improving weight maintenance using virtual reality (Second Life). *J Nutr Educ Behav*. 2013;45(3):264-8.

Thomas D, Vydelingum V, Lawrence J. E-mail contact as an effective strategy in the maintenance of weight loss in adults. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24(1):32-8.

Wachsberg KN, Creden A, Workman M, Lichten A, Basil A, Lee J, et al. Inpatient obesity intervention with postdischarge telephone follow-up: A randomized trial. *J Hosp Med*. 2014;9(8):515-20.

van Wier MF, Dekkers JC, Hendriksen IJ, Heymans MW, Ariens GA, Pronk NP, et al. Effectiveness of phone and e-mail lifestyle counseling for long term weight control among overweight employees. *J Occup Environ Med*. 2011;53(6):680-6.

Excluded SR

Fjeldsoe BS, Marshall AL, Miller YD. Behavior change interventions delivered by mobile telephone short-message service. *Am J Prev Med*. 2009;36(2):165-73.

Manzoni GM, Pagnini F, Corti S, Molinari E, Castelnuovo G. Internet-based behavioral interventions for obesity: an updated systematic review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2011;7:19-28.

Stephens J, Allen J. Mobile phone interventions to increase physical activity and reduce weight: a systematic review. *J Cardiovasc Nurs*. 2013;28(4):320-9.

Excluded RCT

Allen JK, Stephens J, Dennison Himmelfarb CR, Stewart KJ, Hauck S. Randomized controlled pilot study testing use of smartphone technology for obesity treatment. *J Obes*. 2013;2013:151597.

Batch BC, Tyson C, Bagwell J, Corsino L, Intille S, Lin PH, et al. Weight loss intervention for young adults using mobile technology: design and rationale of a randomized controlled trial - Cell Phone Intervention for You (CITY). *Contemp Clin Trials*. 2014;37(2):333-41.

Burke LE, Conroy MB, Sereika SM, Elci OU, Styn MA, Acharya SD, et al. The effect of electronic self-monitoring on weight loss and dietary intake: a randomized behavioral weight loss trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(2):338-44.

Burke LE, Styn MA, Sereika SM, Conroy MB, Ye L, Glanz K, et al. Using mHealth technology to enhance self-monitoring for weight loss: a randomized trial. *Am J Prev Med*. 2012;43(1):20-6.

Carnie A, Lin J, Aicher B, Leon B, Courville AB, Sebring NG, et al. Randomized trial of nutrition education added to internet-based information and exercise at the work place for weight loss in a racially diverse population of overweight women. *Nutr Diabetes*. 2013;3:e98.

Carter MC, Burley VJ, Nykjaer C, Cade JE. Adherence to a smartphone application for weight loss compared to website and paper diary: pilot randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2013;15(4):e32.

Castelnuovo G, Manzoni GM, Cuzziol P, Cesa GL, Corti S, Tuzzi C, et al. TECNOB Study: Ad Interim Results of a Randomized Controlled Trial of a Multidisciplinary Telecare Intervention for Obese Patients with Type-2 Diabetes. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2011;7:44-50.

Chung LM, Law QP, Fong SS, Chung JW. Teledietetics improves weight reduction by modifying eating behavior: a randomized controlled trial. *Telemed J E Health*. 2014;20(1):55-62.

Conroy MB, Yang K, Elci OU, Gabriel KP, Styn MA, Wang J, et al. Physical activity self-monitoring and weight loss: 6-month results of the SMART trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1568-74.

Gray CM, Hunt K, Mutrie N, Anderson AS, Treweek S, Wyke S. Weight management for overweight and obese men delivered through professional football clubs: a pilot randomized trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2013;10:121.

Harvey-Berino J, Krukowski RA, Buzzell P, Ogden D, Skelly J, West DS. The accuracy of weight reported in a web-based obesity treatment program. *Telemed J E Health*. 2011;17(9):696-9.

Jerome GJ, Dalcin A. Longitudinal accuracy of web-based self-reported weights: results from the Hopkins POWER Trial. 2014;16(7):e173.

Kraschnewski JL, Stuckey HL, Rovniak LS, Lehman EB, Reddy M, Poger JM, et al. Efficacy of a weight-loss website based on positive deviance. A randomized trial. *Am J Prev Med*. 2011;41(6):610-4.

Krukowski RA, Harvey-Berino J, Bursac Z, Ashikaga T, West DS. Patterns of success: online self-monitoring in a web-based behavioral weight control program. *Health Psychol*. 2013;32(2):164-70.

Napolitano MA, Hayes S, Bennett GG, Ives AK, Foster GD. Using Facebook and text messaging to deliver a weight loss program to college students. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(1):25-31.

O'Brien KM, Hutchesson MJ, Jensen M, Morgan P, Callister R, Collins CE. Participants in an online weight loss program can improve diet quality during weight loss: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2014;13:82.

Shapiro JR, Koro T, Doran N, Thompson S, Sallis JF, Calfas K, et al. Text4Diet: a randomized controlled study using text messaging for weight loss behaviors. *Prev Med*. 2012;55(5):412-7.

Ströbl V, Knisel W, Landgraf U, Faller H. A combined planning and telephone aftercare intervention for obese patients: effects on physical activity and body weight after one year. *J Rehabil Med*. 2013;45(2):198-205.

Turner-McGrievy GM, Beets MW, Moore JB, Kaczynski AT, Barr-Anderson DJ, Tate DF. Comparison of traditional versus mobile app self-monitoring of physical activity and dietary intake among overweight adults participating in an mHealth weight loss program. *J Am Med Inform Assoc*. 2013a;20(3):513-8.

Turner-McGrievy GM, Tate DF. Weight loss social support in 140 characters or less: use of an online social network in a remotely delivered weight loss intervention. *Transl Behav Med.* 2013b;3(3):287-94.

Winett RA, Anderson ES, Wojcik JR, Winett SG, Moore S, Blake C. Guide to Health: A Randomized Controlled Trial of the Effects of a Completely WEB-Based Intervention on Physical Activity, Fruit and Vegetable Consumption, and Body Weight. *Transl Behav Med.* 2011;1(1):165-74.

COMBINATION

Included SR

Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess.* 2004a May;8(21):iii-iv, 1-182.

Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. *J Hum Nutr Diet.* 2004b;17(4):293-316.

Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araujo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014;348:g2646.

Galani C, Schneider H. Prevention and treatment of obesity with lifestyle interventions: review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2007;52(6):348-59.

Kouvelioti R, Vagenas G, Langley-Evans S. Effects of exercise and diet on weight loss maintenance in overweight and obese adults: a systematic review. *J Sports Med Phys Fitness.* 2014;54(4):456-74.

Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, Picot J, Cooper K, Bryant J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2011;15(2):1-182.

Miller CT, Fraser SF, Levinger I, Straznicky NE, Dixon JB, Reynolds J, et al. The effects of exercise training in addition to energy restriction on functional capacities and body composition in obese adults during weight loss: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(11):e81692.

Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Bowman B, Serdula M, et al. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med.* 2004;117(10):762-74.

Norris Susan L, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown T, Schmid Christopher H, et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005a(2).

Witham MD, Avenell A. Interventions to achieve long-term weight loss in obese older people: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2010;39(2):176-84.

Wu T, Gao X, Chen M, van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2009;10(3):313-23.

Included RCT

Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(19):2050-60.

Anderson AS, Craigie AM, Caswell S, Treweek S, Stead M, Macleod M, et al. The impact of a bodyweight and physical activity intervention (BeWEL) initiated through a national colorectal cancer screening programme: randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;348:g1823.

Beavers KM, Beavers DP, Nesbit BA, Ambrosius WT, Marsh AP, Nicklas BJ, et al. Effect of an 18-month physical activity and weight loss intervention on body composition in overweight and obese older adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2014a;22(2):325-31.

Bouchonville M, Armamento-Villareal R, Shah K, Napoli N, Sinacore DR, Qualls C, et al. Weight loss, exercise or both and cardiometabolic risk factors in obese older adults: results of a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(3):423-31.

Damschroder LJ, Lutes LD, Kirsh S, Kim HM, Gillon L, Holleman RG, et al. Small-changes obesity treatment among veterans: 12-month outcomes. *Am J Prev Med*. 2014;47(5):541-53.

de Vos BC, Runhaar J, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of a tailor-made weight loss intervention in primary care. *Eur J Nutr*. 2014;53(1):95-104.

Espeland MA, Glick HA, Bertoni A, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2548-56.

Faulconbridge LF, Wadden TA, Rubin RR, Wing RR, Walkup MP, Fabricatore AN, et al. One-year changes in symptoms of depression and weight in overweight/obese individuals with type 2 diabetes in the Look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(4):783-93.

Holzappel C, Cresswell L, Ahern AL, Fuller NR, Eberhard M, Stoll J, et al. The challenge of a 2-year follow-up after intervention for weight loss in primary care. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(6):806-11.

Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, Sanders MH, Millman RP, Zammit G, et al. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Sleep*. 2013;36(5):641-9a.

Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia*. 2013;56(2):284-93.

Ma J, Yank V, Xiao L, Lavori PW, Wilson SR, Rosas LG, et al. Translating the Diabetes Prevention Program lifestyle intervention for weight loss into primary care: a randomized trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173(2):113-21.

Rubin RR, Wadden TA, Bahnson JL, Blackburn GL, Brancati FL, Bray GA, et al. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1544-53.

Tur JJ, Escudero AJ, Alos MM, Salinas R, Teres E, Soriano JB, et al. One year weight loss in the TRAMOMTANA study. A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(6):791-9.

Wadden TA. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: The look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2014;22(1):5-13.

Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54.

Excluded SR

Obesity: weight loss without drugs: a balanced diet avoiding high-calorie foods, plus exercise. *Prescrire Int*. 2007;16(90):162-7.

Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(10):1553-62, 62a-62e.

Ballor DL, Poehlman ET. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18(1):35-40.

Barte JC, ter Bogt NC, Bogers RP, Teixeira PJ, Blissmer B, Mori TA, et al. Maintenance of weight loss after lifestyle interventions for overweight and obesity, a systematic review. *Obes Rev*. 2010;11(12):899-906.

Benedict MA, Arterburn D. Worksite-based weight loss programs: a systematic review of recent literature. *Am J Health Promot*. 2008;22(6):408-16.

Brown T, Avenell A, Edmunds LD, Moore H, Whittaker V, Avery L, et al. Systematic review of long-term lifestyle interventions to prevent weight gain and morbidity in adults. *Obes Rev*. 2009;10(6):627-38.

Brown TJ. Health benefits of weight reduction in postmenopausal women: a systematic review. *J Br Menopause Soc*. 2006;12(4):164-71.

Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(10):1153-67.

Felix HC, West DS. Effectiveness of weight loss interventions for obese older adults. *Am J Health Promot*. 2013;27(3):191-9.

Franz MJ. Effectiveness of weight loss and maintenance interventions in women. *Curr Diab Rep*. 2004;4(5):387-93.

Gallagher R, Armari E, White H, Hollams D. Multi-component weight-loss interventions for people with cardiovascular disease and/or type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2013;12(4):320-9.

Gillett M, Royle P, Snaith A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2012;16(33):1-236, iii-iv.

Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:299.

Gordon J, Watson M, Avenell A. Lightening the load? A systematic review of community pharmacy-based weight management interventions. *Obes Rev*. 2011;12(11):897-911.

- Han TS, Tajar A, Lean ME. Obesity and weight management in the elderly. *Br Med Bull*. 2011;97:169-96.
- Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev*. 2009;22(1):93-108.
- Kirk SF, Penney TL, McHugh TL, Sharma AM. Effective weight management practice: a review of the lifestyle intervention evidence. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(2):178-85.
- Koutroumanidou E, Pagonopoulou O. Combination of very low energy diets and pharmacotherapy in the treatment of obesity: meta-analysis of published data. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(3):165-74.
- Laederach-Hofmann K, Messerli-Burgy N, Meyer K. Long-term effects of non-surgical therapy for obesity on cardiovascular risk management: A weighted empirical review. *Journal of Public Health*. 2008;16(1):21-9.
- Lasikiewicz N, Myrissa K, Hoyland A, Lawton CL. Psychological benefits of weight loss following behavioural and/or dietary weight loss interventions. A systematic research review. *Appetite*. 2014;72:123-37.
- LeBlanc E, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode C, Kapka T. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Screening for and Management of Obesity and Overweight in Adults. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011b.
- Maciejewski ML, Patrick DL, Williamson DF. A structured review of randomized controlled trials of weight loss showed little improvement in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(6):568-78.
- McTigue KM, Hess R, Ziouras J. Obesity in older adults: a systematic review of the evidence for diagnosis and treatment. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(9):1485-97.
- Merlotti C, Morabito A, Ceriani V, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes in obese at-risk subjects: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2014;51(5):853-63.
- Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(10):941-7.
- Moredich CA, Kessler TA. Physical Activity and Nutritional Weight Loss Interventions in Obese, Low-Income Women: An Integrative Review. *J Midwifery Womens Health*. 2013.
- Moyer VA. Screening for and management of obesity in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157(5):373-8.
- Norris Susan L, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid Christopher H, Lau J. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005b(2).
- Orzano AJ, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in adults: an applied evidence-based review. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(5):359-69.
- Perez Perez A, Ybarra Munoz J, Blay Cortes V, de Pablos Velasco P. Obesity and cardiovascular disease. *Public Health Nutr*. 2007;10(10a):1156-63.

Poggiogalle E, Migliaccio S, Lenzi A, Donini LM. Treatment of body composition changes in obese and overweight older adults: insight into the phenotype of sarcopenic obesity. *Endocrine*. 2014.

Poobalan AS, Aucott LS, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Long-term weight loss effects on all cause mortality in overweight/obese populations. *Obes Rev*. 2007;8(6):503-13.

Ramage S, Farmer A, Apps Eccles K, McCargar L. Healthy strategies for successful weight loss and weight maintenance: a systematic review. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(1):1-20.

Sargent GM, Forrest LE, Parker RM. Nurse delivered lifestyle interventions in primary health care to treat chronic disease risk factors associated with obesity: a systematic review. *Obes Rev*. 2012;13(12):1148-71.

Söderlund A, Fischer A, Johansson T. Physical activity, diet and behaviour modification in the treatment of overweight and obese adults: a systematic review (Structured abstract). *Perspectives in Public Health*. 2009;129(3):132-42.

Stephens SK, Cobiac LJ, Veerman JL. Improving diet and physical activity to reduce population prevalence of overweight and obesity: an overview of current evidence. *Prev Med*. 2014;62:167-78.

Thomas H, Fitzpatrick-Lewis D, Rideout E, Muresan J. What is the effectiveness of community-based/primary care interventions in reducing obesity among adults in the general population? 2008.

Tsai AG, Wadden TA. Treatment of obesity in primary care practice in the United States: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2009;24(9):1073-9.

Warkentin LM, Das D, Majumdar SR, Johnson JA, Padwal RS. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obesity Reviews* 2014; 15(3): 169-82.

Waters DL, Ward AL, Villareal DT. Weight loss in obese adults 65 years and older: a review of the controversy. *Exp Gerontol*. 2013;48(10):1054-61.

Vuillemin A, Rostami C, Maes L, Van Cauwenberghe E, Van Lenthe FJ, Brug J, et al. Worksite physical activity interventions and obesity: a review of European studies (the HOPE project). *Obes Facts*. 2011;4(6):479-88.

Young MD, Morgan PJ, Plotnikoff RC, Callister R, Collins CE. Effectiveness of male-only weight loss and weight loss maintenance interventions: a systematic review with meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13(5):393-408.

Excluded RCT

Abbenhardt C, McTiernan A, Alfano CM, Wener MH, Campbell KL, Duggan C, et al. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. *J Intern Med*. 2013;274(2):163-75.

Beavers DP, Beavers KM, Loeser RF, Walton NR, Lyles MF, Nicklas BJ, et al. The independent and combined effects of intensive weight loss and exercise training on bone mineral density in overweight and obese older adults with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014b;22(6):726-33.

Blomster H, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Vanninen E, Gylling H, Peltonen M, et al. Endothelial function is well preserved in obese patients with mild obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014;18(1):177-86.

Cash SW, Duncan GE, Beresford SA, McTiernan A, Patrick DL. Increases in physical activity may affect quality of life differently in men and women: the PACE project. *Qual Life Res.* 2013;22(9):2381-8.

Dunn SL, Siu W, Freund J, Boutcher SH. The effect of a lifestyle intervention on metabolic health in young women. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:437-44.

Dutheil F, Lac G, Lesourd B, Chapier R, Walther G, Vinet A, et al. Different modalities of exercise to reduce visceral fat mass and cardiovascular risk in metabolic syndrome: The RESOLVE* randomized trial. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3634-42.

Espeland MA, Rejeski WJ, West DS, Bray GA, Clark JM, Peters AL, et al. Intensive weight loss intervention in older individuals: results from the Action for Health in Diabetes Type 2 diabetes mellitus trial. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(6):912-22.

Florez H, Pan Q, Ackermann RT, Marrero DG, Barrett-Connor E, Delahanty L, et al. Impact of lifestyle intervention and metformin on health-related quality of life: the diabetes prevention program randomized trial. *J Gen Intern Med.* 2012;27(12):1594-601.

Gerstel E, Pataky Z, Busnel C, Rutschmann O, Guessous I, Zumwald C, et al. Impact of lifestyle intervention on body weight and the metabolic syndrome in home-care providers. *Diabetes Metab.* 2013;39(1):78-84.

Hassan NE, El-Masry SA, Elshebini SM, Al-Tohamy M, Ahmed NH, Rasheed EA, et al. Comparison of three protocols: Dietary therapy and physical activity, acupuncture, or laser acupuncture in management of obese females. *Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2014;7(2):191-7.

Jakicic JM, Egan CM, Fabricatore AN, Gaussoin SA, Glasser SP, Hesson LA, et al. Four-year change in cardiorespiratory fitness and influence on glycemic control in adults with type 2 diabetes in a randomized trial: the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1297-303.

Koohkan S, Schaffner D, Milliron BJ, Frey I, Konig D, Deibert P, et al. The impact of a weight reduction program with and without meal-replacement on health related quality of life in middle-aged obese females. *BMC Womens Health.* 2014;14(1):45.

Mason C, Foster-Schubert KE, Imayama I, Xiao L, Kong A, Campbell KL, et al. History of weight cycling does not impede future weight loss or metabolic improvements in postmenopausal women. *Metabolism.* 2013a;62(1):127-36.

Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Foster-Schubert KE, Kong A, et al. Influence of diet, exercise, and serum vitamin d on sarcopenia in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc.* 2013b;45(4):607-14.

Masuo K, Rakugi H, Ogihara T, Lambert GW. Different mechanisms in weight loss-induced blood pressure reduction between a calorie-restricted diet and exercise. *Hypertens Res.* 2012;35(1):41-7.

Tuomilehto H, Seppa J, Uusitupa M, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, et al. The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. *Sleep Med.* 2014;15(3):329-35.

Unick JL, Beavers D, Bond DS, Clark JM, Jakicic JM, Kitabchi AE, et al. The long-term effectiveness of a lifestyle intervention in severely obese individuals. *Am J Med.* 2013;126(3):236-42, 42.e1-2.

Wingo BC, Desmond RA, Brantley P, Appel L, Svetkey L, Stevens VJ, et al. Self-efficacy as a predictor of weight change and behavior change in the PREMIER trial. *J Nutr Educ Behav.* 2013;45(4):314-21.

Volger S, Wadden TA, Sarwer DB, Moore RH, Chittams J, Diewald LK, et al. Changes in eating, physical activity and related behaviors in a primary care-based weight loss intervention. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37 Suppl 1:S12-8.

OTHER REFERENCES:

[Checklists from SBU regarding randomized controlled trials. [Internet]. [cited 2015 Aug 26]
Available from:

https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/Hj%c3%a4lpmedel%20under%20projektet/B02_Granskningsmall%20f%c3%b6r%20%20randomiserad%20kontrollerad%20pr%c3%b6vning%20RCT%202014-10-29.doc

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490-4.

GRADE Working Group. List of GRADE working group publications and grants [Internet]. [Place unknown]: GRADE Working Group, c2005-2009 [cited 2015 Aug 26]. Available from:
<http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82.

Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W et al. 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 Oct;107(10):1755-67.

Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.

Mulholland Y, Nicokavoura E, Broom J, Rolland C. Very-low-energy diets and morbidity: a systematic review of longer-term evidence. *Br J Nutr*. 2012 Sep;108(5):832-51.

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:1-253.

Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.

Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008 Sep 11;337:a1344.

Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*. 2014 Dec;17(12):2769-82.

Statens beredning för medicinsk utvärdering. Mat vid fetma: en systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. Hämtad från <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Mat-vid-fetma/>

Thomas JG, Bond DS, Phelan S, Hill JO, Wing RR. Weight-loss maintenance for 10 years in the National Weight Control Registry. *Am J Prev Med.* 2014;46:17-23.

Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al.; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts.* 2008;1(2):106-16.

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001 May 3;344(18):1343-50.

Förteckning Appendix

Orlistat	1
Appendix 2 1-1 Included studies –Orlistat - AMSTAR	2
Appendix 2 1-2 Included studies – Orlistat – SR, RCT	3
Appendix 3 1-1 Excluded studies – Orlistat	4
Appendix 4 1-1 Glucose - Orlistat	5
Appendix 4 1-2 Weight - Orlistat	7
Appendix 4 1-3 Waist circumference - Orlistat	9
Behavioural therapy	10
Appendix 2 2-1 Included studies - Behavioural therapy - AMSTAR	11
Appendix 2 2-2 Included studies - Behavioural therapy - SR	12
Appendix 2 2-3 Included studies - Behavioural therapy - RCT	14
Appendix 3 2-1 Excluded articles - Behavioural therapy - SR	18
Appendix 3 2-2 Excluded studies - Behaviour Therapy - RCT	19
Appendix 4 2-1 Weight change - Behaviour Therapy - SR	20
Appendix 4 2-2 Weight change – Behaviour therapy - RCT	25
Appendix 4 2-3 Weight maintenance – Behavioural therapy - RCT	29
Appendix 4 2-4 Waist circumference - Behavioural therapy - SR	30
Appendix 4 2-5 Waist circumference - Behavioural therapy - RCT	31
Appendix 4 2-6 Body fat – Behavioural therapy - SR	32
Appendix 4 2-7 Blood pressure – Behavioural therapy - SR	33
Appendix 4 2-8 Blood pressure – Behavioural therapy - RCT	34
Physical activity	36
Appendix 2 3-1 - Included studies - Physical activity– AMSTAR	37
Appendix 2 3-2 Included studies Physical activity – RCT, SR	39
Appendix 3 3-1 Excluded studies - Physical activity	43
Appendix 4 3-1 BMI, Weight - Physical activity	44
Appendix 4 3-2 Waist circumference (cm) – Physical activity	53
Appendix 4 3-3 Glucose metabolism – Physical activity	56
Appendix 4 3-4 Blood pressure - Physical activity	58
Appendix 4 3-5 Quality of life – Physical activity	61

Diet	62
Appendix 2 4-1 Included studies- AMSTAR DIET SÖ	63
Appendix 2 4-2 Included studies Design DIET SÖ	64
Appendix 2 4-3 Included studies DIET -RCT	65
Appendix 3 4-1 Excluded studies- Diet -RCT	71
Appendix 4 4-1 Weight – Diet - SR	72
Appendix 4 4-2 Outcome DIET Weight RCT	73
Appendix 4 4-3 Outcome DIET Weight loss maintenance RCT	84
Appendix 4 4-4 Weight loss maintenance –Diet - SR	85
Appendix 4 4-5 Outcome DIET Waist circumference	86
Appendix 4 4-6 Outcome DIET RCT Blood pressure	91
Appendix 4 4-7 Outcome Blood pressure DIET SR	96
Appendix 4 4-8 Quality of life - Diet	97
Mobile Webb	100
Appendix 2 5-1 Included studies Mobile webb - AMSTAR	101
Appendix 2 5-2 - Included studies Mobile Webb –SR, RCT	102
Appendix 3 5-1 Excluded articles - Mobil webb- RCT	107
Appendix 3 5-2 Excluded articles - Mobil webb -SR	108
Appendix 4 5-1 Weight change –Mobile Webb - SR	109
Appendix 4 5-2 Weight maintenance – Mobile Webb - RCT.	113
Appendix 4 5-3 Weight change, weight maintenance –Mobile Webb	115
Appendix 4 5-4 Blood pressure –Mobile Webb - RCT	121
Appendix 4 5-5 Quality of Life –Mobile Webb	122

Combination therapy	123
Appendix 2 6-1 Included studies Combination – AMSTAR	124
Appendix 2 6-2 Included studies –Combination - SR	125
Appendix 2 6-3 – Included studies- Combination - RCT	127
Appendix 3 6-1 Excluded articles - Combination therapy -SR	131
Appendix 3 6-2 Excluded articles – Combination – SR	134
Appendix 4 6-1 Weight BMI - Combination therapy - SR	135
Appendix 4 6-2 Weight BMI - Combination –RCT	139
Appendix 4 6-3 Waist circumference –Combination - RCT	143
Appendix 4 6-4 Mortality - Combination therapy – RCT	144
Appendix 4 6-5 Cardiovascular disease - Combination therapy -RCT	145
Appendix 4 6-6 Glucose - Combination therapy - SR	146
Appendix 4 6-7 Diabetes mellitus - Combination therapy - RCT	148
Appendix 4 6-8 Blood pressure – Combination therapy - SR	152
Appendix 4 6-9 Blood pressure - Combination therapy - RCT	154
Appendix 4 6-10 Obstructive sleep apnea - Combination therapy - RCT	156
Appendix 4 6-11 Quality of life, depression - Combination therapy - RCT	157
Appendix 4 6-12 Medication use - Combination therapy - RCT	158
Appendix 4 6-13 Weight maintenance - Combination therapy - SR	159

Appendix 2 Included studies
Appendix 3 Excluded studies
Appendix 4 Outcome tables

Orlistat	1
Appendix 2 1-1 Included studies –Orlistat - AMSTAR	2
Appendix 2 1-2 Included studies – Orlistat – SR, RCT	3
Appendix 3 1-1 Excluded studies – Orlistat	4
Appendix 4 1-1 Glucose - Orlistat	5
Appendix 4 1-2 Weight - Orlistat	7
Appendix 4 1-3 Waist circumference - Orlistat	9

Appendix 2-1-1 Included studies –Orlistat - AMSTAR

Author, Year, Country	A priori design	Two independent data extractors	At least two databases	“Grey literature” included	List of included studies	Characteristics of included studies provided	Assessment of scientific quality of included studies	Conclusions based on the scientific quality of included studies	Appropriate method to combine findings of studies	Assessment of the likelihood of publication bias	Statement of conflict of interest	OVERALL QUALITY OF THE SYSTEMATIC REVIEW
Chilton 2014, Uk	Yes	No	Yes	?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Moderate
Li, 2005, USA	Yes	Yes	Yes	?	Yes	?	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Moderate
Osei-Assibey, 2011, UK	Yes	Yes	Yes	?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Rucker, 2007, Canada	Yes	Yes	Yes	No	Yes	?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Moderate
Zhou 2012, China	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	High

Appendix 2-1-2 Included studies – Orlistat – SR, RCT

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables
Chilton 2014, UK	Systematic review 29 RCTs	June 2012	Orlistat versus placebo	Not reported	> 25	3 – 12 months	Waist circumference
Li, 2005, USA	Systematic review 29 RCTs	July 2003	Orlistat versus placebo	Not reported	Mean: 36.7	6 – 12 months	Weight loss
Osei-Assibey, 2011, UK	Systematic review 12 RCTs	June 2010	Orlistat versus placebo	3100	Mean: 35.2	> 6 months	Weight loss Fasting glucose
Rucker, 2007, Canada	Systematic review 16 RCTs	December 2006	Orlistat versus placebo	10 631	Mean: 35 – 36	> 12 months	Weight loss Incidence of diabetes mellitus
Zhou, 2012, China	Systematic review 10 RCTs	September 2010	Orlistat versus placebo	4 441	Mean: 35 – 37.8	4 – 24 months	Weight loss Fasting glucose
Astrup 2012 8 European countries	RCT	Not applicable	Orlistat versus placebo	193	30 - 40	12 months	Weight loss
Derosa 2102 Italy	RCT	Not applicable	Orlistat versus placebo	254	≥ 30	12 months	Weight loss Waits circumference Insulin resistance

Appendix 3-1-1 Excluded studies – Orlistat

Author, year of publication	Reason for exclusion
Ara 2012	Overweight and obesity were combined (BMI > 25 kg/m ²)
Deleat 2011	List and characteristics of included studies were not presented
Dombrovski 2014	Wrong outcome. Only addresses maintenance of weight loss.
Franz 2007	Literature search was performed only in one database
Gray 2012	The same analyses and authors as Ara 2012 (see above)
Harrel 2005	Not a systematic review
Mujoomdar 2009	Not stated whether studies/trials with BMI > 25 kg/m ² are excluded
Schnee 2006	List and characteristics of included studies were not presented
Smith 2012	RCT with too high withdrawal/drop-out rate.
Yanovski 2014	Literature search was performed only in one database

Appendix 4-1-1 Glucose - Orlistat

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of withdrawals / dropouts	Follow-up	Results	Comments
Osei-Assibey, 2011, UK	SR	12 RCT	2166 "White Caucasians" 934 "Ethnic minorities"	Not reported	> 6 months	Subgroup " White Caucasians"	Meta-analysis Data only given in the two subgroups.
						<u>Fasting glucose</u> Mean weight difference: - 0.5 mmol/l (95 CI %: -0.80 to -0.19)	
						<u>HbA1c</u> Mean weight difference - 0.3 % (95 CI %: -0.44 to -0.24)	
						Subgroup " Ethnic minorities"	
						<u>Fasting glucose</u> Mean difference - 0.28 mmol/l (95 CI %: -0.46 to-0.10)	
						<u>HbA1c</u> Mean difference - 0.3 % (95 CI %: -0.53 to-0.15)	
Rucker, 2007, Canada	SR	6 RCT	10 631	Not reported	> 12 months	<u>Fasting glucose:</u> No data given. "Significantly reduced".	* Only one RCT.
						<u>Incidence of type 2 diabetes*:</u> Orlistat group: 6.2 % Placebo group: 9.0 % Hazard ratio: 0.63 (95 % CI:0.46 to 0.86)	

Appendix 4-1-1 Glucose - Orlistat

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of withdrawals / dropouts	Follow-up	Results	Comments	
Zhou 2012 China	SR	10 RCT	4 441	Not reported	4 - 24 months	<u>Fasting glucose:</u> Mean difference= -0.12 mmol/l (95 CI % -0.20;-0.04)	Meta-analysis The review included 13 RCTs, of which three had the lower BMI cut-off limit of 30 kg/m ² . The other 10 RCTS included patients with also lower BMI.	
Derosa 2012 Italy	RCT	Not applicable	Orlistat n = 126 Placebo n = 128	Orlistat n = 13 Placebo n = 7	1 year	<u>Orlistat</u>	<u>Placebo</u>	Directness: + Study limitations: + Precision: +
						<u>HOMA-IR</u> Baseline: 7.7 (sd 4.2) At 1 year: 5.6 (sd 2.8)	<u>HOMA-IR</u> Baseline: 7.4 (sd 3.9) At 1 year: 6.0 (sd 3.1)	
						NS between study groups		

Appendix 4-1-2 Weight - Orlistat

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of with drawals/ dropouts	Follow-up	Results	Comments
Li, 2005, USA	SR	22 RCTs	Not reported	Not reported	6 – 12 months	<p>Mean weight difference: -2.89 kg (95 % CI: -3.51 to -2.27)</p> <p>Mean absolute weight reduction (= Δ baseline to end of study): <u>Orlistat treated patients</u> -8,1 kg</p>	Meta-analysis
Osei-Assibey, 2011, UK	SR	12 RCTs	3 100	Not reported	> 6 months	<p>Mean weight difference: -2.8 kg (95 % CI: -5.1 to -0.5)</p> <p>Mean absolute weight reduction ^x (= Δ baseline to end of study): <u>Orlistat treated patients</u> <u>Control patients</u> -7.7 kg -4.5 kg</p>	<p>Meta-analysis In white Caucasians</p> <p>^x 1 RCT is missing in the calculation of the absolute weight reductions</p>
Rucker, 2007, Canada Padwal	SR	16 RCTs	9 457	Not reported	> 12 months	<p>Mean weight difference: -2.9 kg (95 % CI: -3.2 to -2.5)</p> <p>Mean absolute weight reduction (= Δ baseline to end of study): <u>Orlistat treated patients</u> <u>Control patients</u> -6.1 kg -3.3 kg</p>	Meta-analysis

Appendix 4-1-2 Weight - Orlistat

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of with drawals/ dropouts	Follow-up	Results	Comments								
Zhou 2012 China	SR	6 RCTs	2 854	Not reported	4 - 24 months	<p>Mean weight difference: -2.39 kg (95 % CI: -3.34 to-1.45)</p> <p>Mean absolute weight reduction (= Δ baseline to end of study):</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Orlistat treated patients</u></td> <td style="text-align: center;"><u>Control patients</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-6.7 kg</td> <td style="text-align: center;">-3.3 kg</td> </tr> </table>	<u>Orlistat treated patients</u>	<u>Control patients</u>	-6.7 kg	-3.3 kg	The review RCTs also with lower BMI cut-off limit of 30 kg/m ² .				
<u>Orlistat treated patients</u>	<u>Control patients</u>														
-6.7 kg	-3.3 kg														
Astrup 2012 8 European countries	RCT	Not applicable	Orlistat n = 95 Placebo n = 98	Not reported	1 year	<p>Mean weight difference: - 2.6 kg No statistica given.</p>	<p>Data taken from Figure 2a in the publication.</p> <p>Directness: ? Study limitations: ? Precision: ?</p>								
Derosa 2012 Italy	RCT	Not applicable	Orlistat n = 126 Placebo n = 128	Orlistat n = 13 Placebo n = 7	1 year	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Orlistat</u></td> <td style="text-align: center;"><u>Placebo</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Baseline: 94.5 (sd 9.6)</td> <td style="text-align: center;">Baseline: 91.7 (sd 8.7)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">At 1 year: 85.0 (sd 5.9)</td> <td style="text-align: center;">At 1 year: 89.1 (sd 7.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">p< 0.05 between study groups</td> </tr> </table>	<u>Orlistat</u>	<u>Placebo</u>	Baseline: 94.5 (sd 9.6)	Baseline: 91.7 (sd 8.7)	At 1 year: 85.0 (sd 5.9)	At 1 year: 89.1 (sd 7.8)	p< 0.05 between study groups		<p>Directness: + Study limitations: + Precision: +</p>
<u>Orlistat</u>	<u>Placebo</u>														
Baseline: 94.5 (sd 9.6)	Baseline: 91.7 (sd 8.7)														
At 1 year: 85.0 (sd 5.9)	At 1 year: 89.1 (sd 7.8)														
p< 0.05 between study groups															

Appendix 4-1-3 Waist circumference -Orlistat

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of withdrawals / dropouts	Follow-up	Results	Comments
-----------------------	---	----------------------------	--	----------------------------------	-----------	---------	----------

Chilton 2014, UK	SR	29 RCT	Not reported	Not reported	12 months	<u>Orlistat versus placebo</u> Mean difference = -2.3 cm (95 CI %: -3.7 to -1.0)		Meta-analysis
						<u>Orlistat versus standard care</u> Mean t difference = -2.6 cm (95 CI %: -5.0 to -0.3)		
Derosa 2012 Italy	RCT	Not applicable	Orlistat n = 126 Placebo n = 128	Orlistat n = 13 Placebo n = 7	12 months	<u>Orlistat</u> Baseline: 102.0 (sd 6.0) cm At 1 year: 95.0 (sd 3.0) cm	<u>Placebo</u> Baseline: 101.0 (sd 5.5) At 1 year: 99.0 (sd 4.0)	Directness: + Study limitations: + Precision: +
						p < 0.05 between study groups		

Appendix 2 Included studies
 Appendix 3 Excluded studies
 Appendix 4 Outcome tables

Behavioural therapy	10
Appendix 2 2-1 Included studies - Behavioural therapy - AMSTAR	11
Appendix 2 2-2 Included studies - Behavioural therapy - SR	12
Appendix 2 2-3 Included studies - Behavioural therapy - RCT	14
Appendix 3 2-1 Excluded articles - Behavioural therapy - SR	18
Appendix 3 2-2 Excluded studies - Behaviour Therapy - RCT	19
Appendix 4 2-1 Weight change - Behaviour Therapy - SR	20
Appendix 4 2-2 Weight change – Behaviour therapy - RCT	25
Appendix 4 2-3 Weight maintenance – Behavioural therapy - RCT	29
Appendix 4 2-4 Waist circumference - Behavioural therapy - SR	30
Appendix 4 2-5 Waist circumference - Behavioural therapy - RCT	31
Appendix 4 2-6 Body fat – Behavioural therapy - SR	32
Appendix 4 2-7 Blood pressure – Behavioural therapy - SR	33
Appendix 4 2-8 Blood pressure – Behavioural therapy - RCT	34

Appendix 2 2-1 - Included studies - Behavioural therapy - AMSTAR

Author, Year Country	A priori design	Two independ ent data extractors	At least two databa ses	"Grey literature" included	List of included studies	Characte- ristics of included studies provided	Assessment of scientific quality of included studies	Conclusions based on the scientific quality of included studies	Appropriate method to combine findings of studies	Assessment of the likelihood of publication bias	Statement of conflict of interest	OVERALL QUALITY OF THE SYSTEMATIC REVIEW
Anderson 2009 USA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	High
Armstrong 2011 Canada	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Moderate
Booth 2014 United Kingdom	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Moderate
Hartmann-Boyce 2014 United Kingdom	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
LeBlanc 2011 USA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Mastellos 2014 United Kingdom	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Middleton 2012 USA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Moderate
Shaw 2005 Australia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Moderate
Yoong 2013 Australia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Moderate

Appendix 2 2-2 Included studies - Behavioural therapy - SR

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables
Anderson 2009 USA	Systematic review	December 2005	Diet + physical activity (I) vs. untreated control (C)	2946 (47 studies)	Not reported	6 to 12 months	Weight BMI Body fat
Armstrong 2011 Canada	Systematic review	November 2009	Motivational interviewing (I) vs. untreated control (C)	1448 (11 studies)	27.1-37.9	3 to 18 months	Weight BMI
Booth 2014 United Kingdom	Systematic review	17 September 2012	Diet and exercise + behavioural therapy (I) vs. usual care (C)	4539 (15 studies)	25.0-50.0	12 to 24 months	Weight
Hartmann-Boyce 2014 United Kingdom	Systematic review	November 2012	Behavioural change technique + (energy restriction+ increased physical activity) (I) vs. No intervention at all or leaflet/s only (C)	>16 000 13 453 (37 studies) in primary meta-analysis	≥25 kg m ² (or a BMI of ≥23 kg m ² in Asian populations)	3 to 36 months	Weight
Le Blanc 2011 USA	Systematic review	September 2010	Behavioural treatment (I) vs. usual care/ no intervention or leaflet only (C)	(21 studies)	≥25 kg m ²	12 to 18 months	Weight Waist circumference Blood pressure

Appendix 2 2-2 Included studies - Behavioural therapy - SR

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables
Mastellos 2014 United Kingdom	Systematic review	December 2013	TTM SOC (Transtheoretical stages of change) + diet/physical activity (I) vs. usual care (C)	2971 (3 studies)	25.0-39.9	9, 12 and 24 months	Weight
Middleton 2012 USA	Systematic review	June 2011	Extended care component (I) vs. no additional contact <i>or</i> mailed newsletter, written guidelines (C)	1591 (11 studies)	Not reported in the article	1.5 to 30 months	Weight loss maintenance
Shaw 2005 Australia	Systematic review	June 2003	Behaviour therapy (I) vs. no treatment for weight loss (C) Behaviour therapy+ diet / exercise (I) vs. diet / exercise alone (C) Behaviour therapy (I) vs. cognitive therapy (C) Cognitive behaviour therapy + diet / exercise (I) vs. diet / exercise alone (C)	3495 (36 studies)	>25.0 kg/m ²	3 to 36 months	Weight
Yoong 2013 Australia	Systematic review	December 2011	Behavioural change techniques + diet/ physical activity (I) vs. usual care (C)	5915 (17 studies)	>25.0 kg/m ²	5 to 24 months	Weight

Appendix 2 2-3 Included studies - Behavioural therapy - RCT

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years), SD	BMI, kg/m ²	Men (%)	Outcome variables
Barone Gibbs 2012 USA	RCT	3.0	Lifestyle Change intervention (I) vs. Health Education (C)	508	57.0±2.9	30.8±3.8	0	Weight
Cole 2013 USA	RCT	1.0	Nutrition-based shared medical appointment (I) vs. individualised counselling (C)	94	58.3±9.6	30.8±4.9	54	Weight Blood pressure
Dutton 2014 USA	RCT	0.5	Small group (I) vs. large group (C) DPP-program (Diabetes Prevention Program)	66	50.2±10.7	36.5±5.7	14	Weight
Gorin 2013 USA	RCT	1.5	Behavioural weight loss treatment + Home environment modification (I) vs. Behavioural weight loss treatment (C)	201	48.9±10.5	36.4±6.1	21.9	Weight
Hardcastle 2013 United Kingdom	RCT	1.0	Standard intervention care + patient-centred counselling including MI (motivational interviewing) (I) vs. standard intervention care (C)	334	50.2±0.58 (SE)	33.65±0.30 (SE)	?	Weight Blood pressure
Igelström 2014 Sweden	RCT	0.5	Behavioural medicine intervention +CPAP (I) vs. Advice+CPAP (C)	73	55±12	34.5±4.8	79.5	Weight Waist circumference
Johnston 2013 USA	RCT	0.5	Weight Watchers (I) vs. self-help (C)	292	46.5±10.5	33.0±3.6	10.2	Weight

Appendix 2 2-3 Included studies - Behavioural therapy - RCT

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years), SD	BMI, kg/m ²	Men (%)	Outcome variables
Leahey 2012 USA	RCT	0.5	Standard behavioural weight loss program (Look AHEAD) + social contingency/ reinforcement (weight) (I) vs. Standard behavioural weight loss program (Look AHEAD) (C)	62	51.9±9.0	35.1±4.7 (I) 34.3±4.3 (C)	16.0	Weight
Leahey 2013 USA	RCT	0.5	Standard behavioural weight loss program with reduced intensity + peer coach (I) vs. Standard behavioural weight loss program with reduced intensity + Mentor (Successful weight loser) (I) vs. Standard behavioural weight loss program with reduced intensity + professional coach (C)	44	54.6±3.7 (I:Peer) 53.6±3.8 (I: Mentor) 52.2±5.6 (C)	35.2±3.4 (I: Peer), 35.5±3.3 (I: Mentor), 36.1±3.1 (C)	12-19 across the three groups	Weight
Nanchahal 2012 United Kingdom	RCT	1.0	One-to-one weight management behavioural program*, 14 visits during 12 mo in special trained primary care units (I) vs. usual care (C) * <i>“healthier eating, increased physical activity incorporated into patients’ everyday lifestyles, tailored goal setting, keeping food and activity diaries, self-monitoring, positive reinforcement, coping with lapses and high-risk situations and long-term support”</i>	381	48.8±14.8	33.47±5.53	27.8	Weight Waist circumference

Appendix 2 2-3 Included studies - Behavioural therapy - RCT

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years), SD	BMI, kg/m ²	Men (%)	Outcome variables
Poelman 2014 The Netherlands	RCT	1.0	Portion control behaviour* to decrease energy intake (I) Vs. wait-list control group (C) *including four elements: 1) PortionSize@warenessTool, 2) Portion Control Strategies, 3) Portion control cooking class and 4) Portion control Home-Screener.	278	45.7±9.2	32.4±4.8	15.5	BMI
Sherwood 2013 USA	RCT The Keep It Off trail	2.0	Guided (10 Bi-weekly phone coaching sessions), six bimonthly calls and bimonthly weight graphs and letter beginning at month eight) Keep In Off intervention* (I) vs. self-directed Keep In Off intervention (C) * “Keep It Off course book with topics such as key weight loss maintenance behaviors, weight loss history, physical activity, menu planning, stimulus control, problem solving, overcoming barriers to physical activity and healthy eating, relapse prevention, and body image and weight goals.”	419	46.4±10.7	28.4±5.0	18.4	Weight

Appendix 2 2-3 Included studies - Behavioural therapy - RCT

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years), SD	BMI, kg/m ²	Men (%)	Outcome variables
Vetter 2013 USA	RCT The POWER-UP trail	2.0	Enhanced brief lifestyle counselling (I) vs. brief lifestyle counselling (I) vs. usual care (C) Brief lifestyle counselling included 10-15 minutes per months counselling regarding diet (1200-1500 kcal/d <250 lb or 1500-1800 kcal/d ≥250 lb) + 180 min physical activity/ wk + pedometer + calorie-counting book + handouts. The “enhanced group” also received meal replacements and weight loss medication	390	51.5±11.5	38.5±4.7	20.3	Weight Blood pressure
Ma 2013 USA	RCT	1.3	Usual care + coach-led intervention* (I) vs. usual care + self-directed intervention (I) vs. usual care alone (C) * Diabetes Prevention Program (DPP) Lifestyle behavioural intervention	241	52.9±10.6	32.0±5.4	53	Weight
Xiao 2013 USA	RCT	2.0	See 2329_B .Ma 2013	241	52.9±10.6	32.0±5.4	53	Weight maintenance

Appendix 3 2-1 Excluded articles - Behavioural therapy - SR

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Araghi, 2013	Wrong intervention
Dombrowski 2010	Wrong intervention
Institute for Clinical Systems, 2005	Article not found
Kossman, 2008	No data
Lang, 2006	To old, no RCT, no controlled studies
Pearson, 2012	Wrong outcome
Rose, 2013	No RCT
Seo, 2008	No RCT
Tuah, 2011	Data outside PICO
Vallis, 2013	No study

Appendix 3 2-2 Excluded studies - Behaviour Therapy - RCT

Author, year of publication	Reason for exclusion
Annesi 2013a	Wrong outcome measure
Annesi 2013b	Wrong outcome measure
Buscemi 2014	Wrong outcome measure
Elder 2012	Secondary analysis, wrong outcome measure, no statistical comparisons
Forman 2013	No statistical comparisons
Gelo 2014	Wrong intervention
Gorin 2014	Wrong outcome measure. The same study as 649. Gorin et al 2013
Kiernan 2013	Wrong intervention
Kumanyika 2012	Wrong outcome measure and population
Latner 2013	Wrong population (24.4% Caucasians)
Muggia 2014	No absolute results on weight change are presented.
Pinto 2013	Wrong population (63% non-White)
Puhkala2014	Wrong intervention
Sarwer 2013	Quality of Life measures were collapsed across the two interventions and control treatments
Steinberg 2014	Wrong outcome measure
Swencionis 2013	Wrong outcome measure
Svetkey 2014	Secondary analysis
Volger 2013	More detailed outcome measures in study 2257. Vetter 2013

Appendix 4 2-1 Weight change - Behaviour Therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	
Anderson 2009 USA	RCT	47	2946	24-52 weeks	<u>Effect estimate mean difference (95% CI)</u> I vs. C: -2.80 (-4.63, -0.96) pounds I vs. C: -0.47 (-0.75, -0.19) kg/m ² (BMI) <u>ΔI-ΔC, range</u> 24 weeks: -7.48 to -0.66 pounds (n=1104) 52 weeks: -14.77 to -3.6 pounds (n=905)		No meta-analysis was performed. No BMI-cut-off. Summary effect: -2.82 pounds -3.15 pounds
Armstrong 2011 Canada	RCT	11	1448	12-76 weeks	<u>Weighted mean difference (95% CI)</u> -1.47 (-2.05, -0.88) kg -0.25 (-0.50, 0.01) kg/m ² (BMI) <u>ΔI pre – post, mean (sd) range</u> -5.5 (3.9) to 0.54 (12.3) kg -2.3 (1.9) to 0.2 (3.9) kg/m ² (BMI) <u>ΔC pre – post, mean (sd) range</u> -3.2 (5.7) to 1.6 (14.3) kg -1.48 (2.9) to 1.8 (5.1) kg/m ² (BMI)		Meta-analysis was performed. BMI ≥25 kg/m ² . All studies pooled, independent of study duration.
Booth 2014 United Kingdom	RCT	15	4539	12 to 24 months	<u>12 months mean difference (95% CI)</u> -1.36 (-2.10 to -0.63) kg <u>24 months mean difference (95% CI)</u> -1.23 (-2.28 to -0.18) kg		Meta-analysis was performed. BMI ≥25 kg/m ² .
Hartmann-Boyce 2014 England	RCT	37	>16 000 13453 in primary meta-analysis	12-144 weeks	<u>Mean difference (95% CI)</u> -2.84 (-3.61, -2.07) kg <u>Sub-group: supervised PA vs. recommended PA</u> +1.07 (-2.65, 4.79) kg <u>Sub-group: some in-person contact vs. remote contact</u> -0.00 (-1.81, 1.81) kg <u>Sub-group: more vs. less contact over a set period of time</u> -0.28 (-0.72, 0.15) kg		Meta-analysis was performed. BMI ≥25 kg m ² or BMI ≥23 kg m ² in Asian populations. All results at 52 weeks.

Appendix 4 2-1 Weight change - Behaviour Therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	
LeBlanc 2011 USA	RCT	21	7343	52 to 76 weeks	<u>Weighted mean difference (95% CI)</u> -3.01 (-4.02 to -2.01) kg		Meta-analysis was performed
Mastellos 2014 England	RCT	3	2971	36, 52,104 weeks	<u>Mean difference at 104 weeks</u> -2.1 to -0.2 kg <u>24-52 weeks months, measured weight (2 studies)</u> I: -1.78 to 0.26 kg C: -0.16 kg (one study) <u>104 weeks self-reported weight, Δ I vs. C (1 study)</u> -2.12 kg, p<0.05 Overall effect over time 2.07 kg (p<0.05)		No meta-analysis was performed. BMI ≥25 kg/m ² .
Middleton 2012 USA	RCT	11	1591	6-120 weeks	<u>Weight regain, kg</u> I: -2.54 (24 weeks) to 4.0 (120 weeks) kg C: 1.50 (24 weeks) to 5.5 (120 weeks) kg		Meta-analysis was performed. Results presented as Hedge's g Weight regain after weight loss in overweight and obese adults: BMI ≥25 kg/m ² .

Appendix 4 2-1 Weight change - Behaviour Therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	
Shaw 2005 Australia	RCT	36	3495	12-144 weeks	<p><u>Behaviour therapy vs. control, 52 weeks or less (5 studies), weighted mean difference</u> -4.46 (-4.57, -4.34) kg</p> <p>ΔI: -4.4 (1) to -1 (2.2) kg ΔC: -1.8 (3.2) to 0.1 (1) kg</p> <p><u>Behaviour therapy vs. control, >52 weeks (2 studies), weighted mean difference</u> -2.00 (-2.03, to1.97) kg</p> <p>ΔI: -1.7 (6.4 to -0.2 (0.11) kg ΔC: 0.6 (5.3) to 1.8 (0.3) kg</p> <p><u>Behaviour therapy + diet/exercise vs. diet/exercise, 52 weeks or less (6 studies), weighted mean difference</u> -4.71 (-4.97, to4.45) kg</p> <p>ΔI: -5.5 (6.4) to -3 (7.5) kg ΔC: -7.7 (5.3) to -0.5 (0.3) kg</p> <p><u>More intensive vs. less intensive behavior therapy, 52 weeks or less (10 studies), weighted mean difference</u> -2.34 (-3.27, to1.41)</p> <p>ΔI: -13.4 (6.6) to -3.2 (5.3) kg ΔC: -6.9 (5.5) to -1 (3.3) kg</p> <p><u>More intensive vs. less intensive behavior therapy, > 52 weeks (1 study)</u> ΔI: -1.6 (6.3) kg ΔC: -1.4 (7.2) kg</p>		Meta-analysis was performed. BMI \geq 25 kg/m ² .

Appendix 4 2-1 Weight change - Behaviour Therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	
(Shaw cont'd)					<u>Cognitive behavior therapy + diet/exercise vs. diet/exercise, 24 weeks or less (2 studies), weighted mean difference</u> -4.85 (-7.31, -2.38) ΔI: -8.7 (4.5) to -8.6 (5) kg ΔC: -5 (4.1) to -0.2 (6.3) kg		

Appendix 4 2-1 Weight change - Behaviour Therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	
Yoong 2013 Australia	RCT	17	5915	20-104 weeks	<u>24 weeks (5 studies)</u> ΔI : -6.1 to -1.44 kg ΔC : -0.9 to 0.25 kg <u>52 weeks (8 studies)</u> ΔI : -6.7 to -0.18 kg ΔC : -2.3 to 1.39 kg <u>104 weeks (3 studies)</u> ΔI : -1.6 to -0.39 kg ΔC : -3.4 to -0.16 kg <u>24 weeks (1 study)</u> ΔI : -0.78 kg/m ² (males) ΔI : 0.45 kg/m ² (females) ΔC : 0.57 kg/m ² (males) ΔC : 0.3 kg/m ² (females)		No meta-analysis was performed. BMI \geq 25 kg/m ² .

Appendix 4-2-2 Weight change – Behaviour therapy - RCT

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Barone Gibbs 2012	USA	RCT	508	18%	<u>6 mo. mean(SD):</u> -7.8 (4.5) kg p<0.001 48 mo: -3.6 (7.3) kg p<0.001	<u>6 mo. mean(SD):</u> -1.3 (4.3) 48 mo: -0.2 (5.6) kg	Lifestyle Change intervention (I) vs. Health Education (C)	+	+	+
Cole 2013	USA	RCT	94	31%	<u>12 mo (mean (SD):</u> -1.5 (4.4) kg NS <u>BMI:</u> -0.5 (1.6) NS	<u>12 mo (mean (SD):</u> -1.2 (4.4) kg <u>BMI:</u> -0.4 (1.6)	Nutrition-based shared medical appointment (I) vs. individualised counselling (C)	+	-	+
Dutton 2014	USA	RCT	66	15%	<u>SG, 6 mo. mean (SE):</u> -6.46 (1.46) kg, p=0.03 12 mo: -7.03 (1.58) kg (total) p=0.0013	<u>LG, 6 mo. mean (SE):</u> -3.22 (1.08), p=0.0039 12 mo: -1.7 (1.17) kg, p=0.15	Small group (I) vs. large group (C) DPP-program (Diabetes Prevention Program)	+	+	+
Gorin 2013	USA	RCT	201	8%	Behavioral + home: <u>6 mo. mean (SE):</u> -9.1 (0.7) kg p=0.017 18 mo: -7.3 (1.0) NS	Behavioral: <u>6 mo. mean (SE):</u> -6.8 (0.7) kg 18 mo: -5.5 (1.0)	Behavioural weight loss treatment + Home environment modification (I) vs. Behavioural weight loss treatment (C)	+	+	+
Hardcastle 2013	United Kingdom	RCT	334	35% at 6 mo, 37%, 18 mo	<u>6 mo. mean :</u> -0.62 kg 18 mo: 0.48 kg (from baseline) Effekt size: p=0.013	<u>6 mo:</u> 0.06 kg 18 mo: 1.37 kg	Standard intervention care + patient-centred counselling including MI (motivational interviewing) (I) vs. standard intervention care (C)	+	-	+

Appendix 4-2-2 Weight change – Behaviour therapy - RCT

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Igelström 2014	Sweden	RCT	73	3 (4.1%)	<u>6 mo. mean (SD):</u> -2.1 (4.6) kg p=0.046 <u>BMI:</u> -0.6 (1.5) NS	<u>6 mo. mean(SD):</u> -0.1 (3.3) <u>BMI:</u> -0.1 (1.1)	Patients included: Obese+sleep apnea Behavioural medicine intervention +CPAP (I) vs. Advice+CPAP (C)	+	+	+
Johnston 2013	USA	RCT	292	12.0%	<u>Weight change, 6 mo. mean:</u> -4.6 kg p<0.001	<u>6 mo. mean:</u> -0.6 kg	Weight Watchers (I) vs. self-help (C)	+	+	+
Leahey 2012	USA	RCT	62	8%	<u>Weight loss, 6 mo:mean (SD)</u> -10.0 (4.9) kg NS	<u>Weight loss, 6 mo:mean (SD):</u> -10.7 (6.4) kg	Standard behavioural weight loss program (Look AHEAD) + social contingency/ reinforcement (weight) (I) vs. Standard behavioural weight loss program (Look AHEAD) (C)	+	+	+
Leahey 2013	USA	RCT	44	5%	<u>Weight loss, 6 mo:</u> Professional coach: 9.6 (8.1)% Peer coach: 9.1 (5.0)% NS	Control: 5.7 (5.6)%	Standard behavioural weight loss program with reduced intensity + peer coach (I) vs. Standard behavioural weight loss program with reduced intensity + Mentor (Successful weight loser) (I) vs. Standard behavioural weight loss program with reduced intensity + professional coach (C)	+	+	+
Nanchahal 2012 (Nanchahal cont'd)	United Kingdom	RCT	381	43% (12 mo)	<u>Weight change 6 mo (mean, 95% CI):</u> -1.73 (-2.47 to -0.99) kg 12 mo: -2.39 (-3.46 to -1.31) Difference between groups: 6 mo: -0.78 (-1.85 to 0.30) kg 12 mo:	-0.95 (-1.74 to -0.16) kg -1.31 (-2.23 to -0.37) kg	One-to-one weight management behavioural program*, 14 visits during 12 mo in special trained primary care units (I) vs. usual care (C) * “healthier eating, increased physical activity incorporated into patients’ everyday lifestyles, tailored goal setting, keeping food and activity diaries, self-monitoring, positive reinforcement, coping with lapses and	+	-	+

Appendix 4-2-2 Weight change – Behaviour therapy - RCT

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawsals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
					-1.08 (-2.49 to 0.32) kg NS between groups at both time points.		<i>high-risk situations and long-term support</i>			
Poelman 2014	The Netherlands	RCT	278	20% 6 mo, 30% 12 mo	<u>BMI</u> Baseline (mean, SD): 32.86 (4.95) 6 mo: 32.15 (5.07) 12 mo:31.45 (4.96) NS at both time points.	Baseline:32.00 (4.57) 6 mo: 31.40 (4.75) 12 mo:30.84 (4.73)	Portion control behaviour* to decrease energy intake (I) Vs. wait-list control group (C) *including four elements: 1) PortionSize@warenessTool, 2) Portion Control Strategies, 3) Portion control cooking class and 4) Portion control Home-Screener.	+	+	+
Vetter 2013	USA	RCT	390	26.7% at 24 mo	<u>Weight change (mean, SD) 6 mo:</u> Enhanced:-6.6 (0.5) kg Brief:-3.5 (0.5) kg p<0.05 brief vs uc and enhanced vs uc and enhanced vs brief 12 mo: Enhanced: -7.1 (0.6) kg Brief: -3.4 (0.6) kg p< 0.05 enhanced vs uc and brief 24 mo: Enhanced:-4.6 (0.7) kg Brief:-2.9 (0.7) p< 0.05 enhanced vs uc	Usual care:-2.0 (0.5) kg Usual care: -2.3 (0.6) kg Usual care:-1.7 (0.7) kg	Enhanced brief lifestyle counselling (I) vs. brief lifestyle counselling (I) vs. usual care (C) Brief lifestyle counselling included 10-15 minutes per mo counselling regarding diet (1200-1500 kcal/d <250 lb or 1500-1800 kcal/d ≥250 lb) + 180 min physical activity/ wk + pedometer + calorie-counting book + handouts. The “enhanced group” also received meal replacements and weight loss medication	+	-	+

Appendix 4-2-2 Weight change – Behaviour therapy - RCT

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Ma 2013	USA	RCT	241	20 (8%) at 15 mo	<p><u>Weight change (mean, SD):</u> 6 mo: Coach-led: -6.6 (0.8) kg Self-directed: -4.3 (0.8) kg p<0.001, Both vs usual care and coach vs self</p> <p>15 mo: Coach-led:-6.3 (0.9) kg Self-directed:-4.5 (0.9) kg p<0.02 both vs usual care, p<0.04 coach vs self</p> <p>BMI change (mean, SD)::6 mo Coach-led:-2.4 (0.3) kg Self-dir: -1.5 (0.3) kg p<0.001 both vs usual care</p> <p>15 mo: Coach-led: -2.2 (0.3) Self-dir: -1.6 (0.3) p<0.02 both vs uc, p< 0.04 coach vs self</p>	<p>Usual care: -0.7 (0.9) kg</p> <p>Usual care:-2.4 (0.9) kg</p> <p>Usual care: -0.3 (0.3) kg</p> <p>Usual care:-0.9 (0.3)</p>	<p>Usual care + coach-led intervention* (I) vs. usual care + self-directed intervention (I) vs. usual care alone (C)</p> <p>* Diabetes Prevention Program (DPP) Lifestyle behavioural intervention</p>	+	+	+

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4 2-3 Weight maintenance – Behavioural therapy - RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Sherwood 2013	USA	RCT	419	7-15% dropouts	<u>Mean weight change (mean, SD):</u> 6 mo: 0.0 (10.4) pounds 12 mo: 1.7 (13.2) 18 mo: 4.6 (15.2) pounds 24 mo: 6.8 (17.4) pounds Time x treatment group interaction: p=0.0085 12 mo. I vs. C: p=0.005 24 mo. I vs C: p=0.028	<u>Mean weight change (mean, SD):</u> 6 mo: 1.1 (10.2) pounds 12 mo: 5.3 (13.6) pounds 18 mo: 8.3 (15.6) pounds 24 mo: 19.5 (16.8) pounds	All participants included have lost $\geq 10\%$ at entrance of the study. Guided (10 Bi-weekly phone coaching sessions), six bimonthly calls and bimonthly weight graphs and letter beginning at month eight) Keep In Off intervention* (I) vs. self-directed Keep In Off intervention (C) * “Keep It Off course book with topics such as key weight loss maintenance behaviors, weight loss history, physical activity, menu planning, stimulus control, problem solving, overcoming barriers to physical activity and healthy eating, relapse prevention, and body image and weight goals.”	+	+	+
Xiao 2013	USA	RCT	241	29% at 24 mo	Weight change (mean, SE) from baseline 24 mo: Coach-led: -5.4 (0.9) kg p<0.001 Self-dir: -4.5 (0.9) kg P=0.001 BMI change 24 mo: Coach-led: -1.9 (0.3) kg/m ² P=0.001 Self-dir: -1.6 (0.3) kg/m ² P=0.03	Usual care: 2.4(0.9) kg Usual care: -0.9 (0.3) kg/m ²	Usual care + coach-led intervention* (I) vs. usual care + self-directed intervention (I) vs. usual care alone (C) Weight maintenance at 24 mo (intervention stopped at 15 mo)- see Ma, 2013. * Diabetes Prevention Program (DPP) Lifestyle behavioural intervention	+	-	+

Appendix 4-2-4 Waist circumference - Behavioural therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	
LeBlanc 2011 USA	RCT	12	4427	52-76 weeks	<u>Weighted mean difference (95% CI)</u> -2.74 (-4.08 to -1.40) cm		Meta-analysis was performed

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4 2-5 Waist circumference - Behavioural therapy - RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Igelström 2014	Sweden	RCT	73	3 (4.1%)	6 months, mean (SD): -3.0 (4.9) cm p=0.02	6 months, mean(SD): -0.5 (4.1) cm	Patients included: Obese+sleep apnea Behavioural medicine intervention +CPAP (I) vs. Advice+CPAP (C)	+	+	-

Appendix 4 2-6 Body fat – Behavioural therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	
Anderson 2009 USA	RCT	12	1299	24-240 weeks	<u>Summary effect I - C (range)</u> 24 to 26 weeks: -1.03 (-2.56 to 1.2) % (13 study arms, n=1299) 52 weeks: -0.93 (-4 to -0.1) % (6 study arms, n=1629) 120 weeks: -1.88 (-5.4 to -0.1) % (4 study arms, n=548) 240 weeks: -0.70 (-0.7) % (1 study, n=87)		No meta-analysis was performed. No BMI-cut-off.

Appendix 4 2-7 Blood pressure – Behavioural therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	
LeBlanc 2011 USA	RCT	14	4427	52-76 weeks	<u>Weighted mean difference (95% CI) SBP</u> -2.48 (-3.25 to -1.71) mmHg		Meta-analysis was performed
					<u>Weighted mean difference (95% CI) DBP</u> -1.92 (-2.65 to -1.19) mmHg		

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4-2-8 Blood pressure – Behavioural therapy - RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Cole 2013	USA	RCT	94	31%	12 months, mean (SD): Systolic BP: -10 (14) mmHg p<0.05 Diastolic BP: -4 (9) mmHg NS	12 months, mean (SD): Systolic BP: -13 (18) mm Diastolic BP: -4 (10) mm	Nutrition-based shared medical appointment (I) vs. individualised counselling (C)	+	-	+
Hardcastle 2013	United Kingdom	RCT	334	37 %	6 months, mean SBP:-2.87 mm NS DBP:-1.9 mm p<0.01 18 months: SBP:-4.14 mm DBP:-1.02 NS (both)	6 months mean SBP: -0.6 mm DBP:0.78 mm 18 months: SBP:-2.45 mm DBP:0.89 mm	standard intervention care + patient-centred counselling including MI (motivational interviewing) (I) vs. standard intervention care (C)	+	-	+
Nanchahal 2012	United Kingdom	RCT	381	43%	6 months, SBP (mean, 95% CI): +0.29 (-3.54 to 4.12) mm 12 months: -0.71 (-3.97 to 2.54) mm 6 months, DBP: -1.52 (-3.98 to 0.95) mm 12 months:-0.68 (-2.83 to 1.48) mm	6 months, SBP: -2.92 (-6.56 to 0.73) mm 12 months, SBP: -0.97 (-5.02 to 3.07) 6 months, DBP: -2.29 (-4.70 to 0.12) mm 12 months:DBP: 0.83 (-1.89 to 3.56) mm	One-to-one weight management behavioural program*, 14 visits during 12 mo in special trained primary care units (I) vs. usual care (C) * <i>“healthier eating, increased physical activity incorporated into patients’ everyday lifestyles, tailored goal setting, keeping food and activity diaries, self-monitoring, positive reinforcement, coping with lapses and high-risk situations and long-term support”</i>	+	-	+

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4-2-8 Blood pressure – Behavioural therapy - RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Vetter 2013	USA	RCT	390	26.7% at 24 months	<u>6 months, SBP (mean, SD):</u> Enhanced:-0.1 (1.2) mm Brief: 0.3 (1.3) mm 12 months: Enhanced: 0.2 (1.2) mm Brief: 0.8 (1.3) mm 24 months: Enhanced: -1-1 (1.6) mm Brief: 1.5 (1.6) mm NS for any comparisons <u>DBP, 6 months</u> Enhanced: -0.5 (0.8) Brief: -0.2 (0.9) 12 months: Enhanced:-1.4 (0.8) Brief:-0.8 (0.8) 24 months: Enhanced:0.8 (0.9) Brief:-0.2 (0.9) NS for any comparisons	<u>6 months, SBP (mean, SD):</u> Usual care:-0.7 (1.3) 12 months:1.2 (1.3) 24 months:1.5 (1.6) DBP, usual care 6 months:-0.3 (0.9) 12 months:-0.5 (0.8) 24 months:0.2 (0.9)	Enhanced brief lifestyle counselling (I) vs. brief lifestyle counselling (I) vs. usual care (C) Brief lifestyle counselling included 10-15 minutes per months counselling regarding diet (1200-1500 kcal/d <250 lb or 1500-1800 kcal/d ≥250 lb) + 180 min physical activity/ wk + pedometer + calorie-counting book + handouts. The “enhanced group” also received meal replacements and weight loss medication	+	-	+

Appendix 2 Included studies
 Appendix 3 Excluded studies
 Appendix 4 Outcome tables

Physical activity	36
Appendix 2 3-1 - Included studies - Physical activity– AMSTAR	37
Appendix 2 3-2 Included studies Physical activity – RCT, SR	39
Appendix 3 3-1 Excluded studies - Physical activity	43
Appendix 4 3-1 BMI, Weight - Physical activity	44
Appendix 4 3-2 Waist circumference (cm) – Physical activity	53
Appendix 4 3-3 Glucose metabolism – Physical activity	56
Appendix 4 3-4 Blood pressure - Physical activity	58
Appendix 4 3-5 Quality of life – Physical activity	61

Appendix 2 3-1 - Included studies - Physical activity– AMSTAR

Author, Year, Country	A priori design	Two independent data extractors	At least two databases	"Grey literature" included	List of included studies	Characteristics of included studies provided	Assessment of scientific quality of included studies	Conclusions based on the scientific quality of included studies	Appropriate method to combine findings of studies	Assessment of the likelihood of publication bias	Statement of conflict of interest	OVERALL QUALITY OF THE SYSTEMATIC REVIEW
Aadland 2013 Norway	Yes	Not reported	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	Low
Johns 2014 UK	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	High
Katzmarzyk 2012 Canada	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	High
Kuhle 2014 USA	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Schwingshackl 2013 Austria & UK	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Shaw 2006 Australia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High

Appendix 2 3-1 - Included studies - Physical activity– AMSTAR

Author, Year, Country	A priori design	Two independent data extractors	At least two databases	"Grey literature" included	List of included studies	Characteristics of included studies provided	Assessment of scientific quality of included studies	Conclusions based on the scientific quality of included studies	Appropriate method to combine findings of studies	Assessment of the likelihood of publication bias	Statement of conflict of interest	OVERALL QUALITY OF THE SYSTEMATIC REVIEW
Washburn 2014 USA	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Moderate
Thorogood 2012 Canada	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	High

Appendix 2 3-2 Included studies- Physical activity – RCT, SR

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables	Comment
Aadland, 2013, Norway	Systematic review 3 RCTs	March 2013	Exe vs No exe Exe + Diet vs Diet only	} 264	> 30 > 35	6 – 18 months	Weight	
Johns 2014 UK	Systematic review 5 RCTs	November 2012	Exe vs Behavioral programs involving both Exe and diet	301	> 25	12 – 18 months		
Katzmarzyk, 2012, Canada	Systematic review 25 RCTs	February 2010	Exe vs No exe Different intensity of exe Exe + Diet vs Diet only	Not reported	> 30	10 weeks	Glucose metabolism	
Kuhle 2014 USA	Systematic review 9 RCTs	December 2013	Resistance training vs no intervention / calorie restriction Aerobic exe vs no intervention / calorie restriction	1166	> 25	3 – 9 months	BMI Waist circumference	Only patients with age above 60 years

Appendix 2 3-2 Included studies- Physical activity – RCT, SR

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables	Comment
Shaw 2006 Australia	Systematic review 43 RCTs	January 2006	Exe vs No exe Exe vs Diet Exe + Diet vs Diet only Different intensity of exe	3476	≥ 25	3 – 12 months	Weight BMI Glucose metabolism Blood pressure	
Schwingshackl 2013 Austria & UK	Systematic review 15 RCTs	December 2012	Aerobic Exe training (AET) vs resistance training (RT) Combined AET + RT vs AET Combined AET + RT vs RT	560 184 <u>173</u> Σ 741	≥ 25	2.5 – 6 months	Weight Waist circumference	
Thorogood 2011 Canada	Systematic review 6 RCTs*	January 2010	Aerobic exercise vs inactivity	578*	≥ 25	6 – 12 months*	Weight Waist circumference Blood pressure	Aerobic exercise at least 120 minutes per week *9 RCTs had less than 6 months follow-up
Washburn 2014 USA	Systematic review 5 RCTs	January 2010	Aerobic exercise vs Diet	542	≥ 25	10 - 12 months	Weight Waist circumference Blood pressure	
Balducci 2012 Italy	RCT		Supervised Exe plus Exe-counseling vs only Exe -counseling	73 Diabetes mellitus type 2	27 - 40	12 months	BMI Waist circumference Blood pressure	

Appendix 2 3-2 Included studies- Physical activity – RCT, SR

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables	Comment
Belanger-Gravel 2013 Canada	RCT		Repeated encouragement to walk vs information once	101 Age 50 – 69 years	30 - 40	6 months	BMI Waist circumference	
DeLany 2014 USA	RCT		Exe + Diet vs Diet only	118	“Severly obese” Mean: 43.6	6 months	Weight	
Donnelly 2013 USA	RCT		Two different physical activity levels vs no intervention	141	25 - 40	10 months	Weight BMI	
Hunt 2014 Scotland	RCT		Exe + Diet counseling vs no intervention	748	> 25	12 months	Weight BMI Waist circumference Blood pressure	Male Scottish football fans
Jakicic 2014 USA	RCT		Three groups with different encouragement to increase physical activity	195	25-40	18 months	Weight	
Kline 2012 USA	RCT		Three different physical activity levels vs no intervention	437	> 25	6 months	Weight	Original publication in JAMA 2007
Morey 2012 USA	RCT		Physical activity counselling vs no intervention	302	> 25	12 months	Weight BMI Waist circumference Glucose metabolism Quality of life	Patients above 60 years with impaired glucose intolerance

Appendix 2 3-2 Included studies- Physical activity – RCT, SR

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables	Comment
Napoli 2014 / Villareal 2011 USA	RCT		Exe vs No intervention	53	> 30	12 months	Weight Quality of life	Patients above 65 years. Extracted data for two out of four study groups
St-Onge 2013 Canada	RCT		Exe + Diet vs Diet only	89	> 27	6 months	Weight	Postmenopausal women
Unick 2012 USA	RCT		Monitored physical activity + diet counseling vs only counselling	29	≥ 40	6 months	Weight	Physical activity monitored by armband, digital display watch and website.

Appendix 3 3-1 Excluded studies - Physical activity

Author, year of publication	Reason for exclusion
Anderson 2001	Outcome variable of no interest
Conn 2014	Average time of follow-up too short (14 weeks). Data from individual studies are not presented.
Dombrowski 2014	Wrong outcome.
Duggan 2014	Outcome variable of no interest
Fabricatore 2011	Literature search only in one database
Gademan 2012	Study was changed from a randomised to a non-randomised controlled trial
Garrow 1995	Literature search only in one database
Heinrich 2014	Follow-up only 8 weeks
Kouvelioti 2014	Systematic review of weight loss maintenance. Outcome not separated with regard to initial type of intervention.
Miller 2014	Post-hoc analysis of adipose tissue circulating factors. No data on outcome variables of PICO.
Noe 2014	Not specified BMI inclusion criteria. Not randomised.
Nordby 2012	Too short follow-up
Paoli 2013	Too short follow-up
Richardsson2008	RCT.s and cohorts studies combined
Trussard Fayh 2013	Too short follow-up
Wing 1999	Unclear how the literature search was performed

Appendix 4 3-1 BMI,Weight - Psysical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of with- drawals/ dropouts	Follow-up	Results	Comments		
						Intervention versus Control	Directness	Study Ilimitations	Precision
Aadland, 2013, Norway	Systematic review of RCTs	3	264	Not reported	6 – 18 months	<u>Exe + Diet versus Diet only*</u> <i>Weight:</i> MD: +1.1 to – 6.0 kg	*3 RCTs		
						<u>Exe versus no intervention**</u> <i>Weight:</i> Δ -0.4 kg	** 1 RCT		
Johns 2014 UK	Systematic review of RCTs	5	301	Not reported	12 – 18 months	<u>Exe vs Behavioral programs including Exe and Diet</u> <i>Weight:</i> MD at 12-18 months: 6.3 kg lower in Behavioral group (95 % CI: 5.26 to 7.33)			
Kuhle 2014 USA	Systematic review of RCTs	9	1166	Not reported	3 – 9 months	<u>Exe versus no intervention/ calorie restriction</u> <i>BMI:</i> Δ -1.0 kg/m ² (95 % CI: -2.0 to -0.01)	Only subjects above 60 years of age		

Appendix 4 3-1 BMI, Weight - Physical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of withdrawals/ dropouts	Follow-up	Results	Comments		
						Intervention versus Control	Directness	Study limitations	Precision

Schwingshackl 2013 Austria & UK	Systematic review of RCTs	15	741	Not reported	2.5 – 6 months	<u>Aerobic exercise vs resistance training</u> <i>Weight:</i> MD: Δ - 1.2 kg (95 % CI: -2.2 to -0.1)			
						<u>Combined aerobic and resistance training vs aerobic exercise</u> <i>Weight:</i> MD: Δ +0.3 kg (95 % CI: -0.4 to +1.0)			
						<u>Combined aerobic and resistance training vs resistance training</u> <i>Weight:</i> MD: Δ - 2.0 kg (95 % CI: -2.9 to -1.1)			
						<u>Aerobic exercise vs resistance training</u> <i>Weight:</i> MD: Δ - 1.2 kg (95 % CI: -2.2 to -0.1)			
						<u>Combined aerobic and resistance training vs aerobic exercise</u> <i>Weight:</i> MD: Δ +0.3 kg (95 % CI: -0.4 to +1.0)			

Appendix 4 3-1 BMI,Weight - Psysical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of with-drawals/ dropouts	Follow-up	Results	Comments						
						Intervention versus Control	Directness	Study Ilimitations	Precision				
Shaw 2006 Australia	Systematic review of RCTs	43	3476	Not reported	3 – 12 months	Exe vs no intervention							
						<p><i>BMI:</i> Weighted mean difference: Δ -.0.7 kg/m² (95 % CI: -1.0 to -0.5)</p> <p><i>Weight:</i> Weighted mean difference: Δ -.2.0 kg (95 % CI: -2.8 to -1.2)</p> <p>Mean absolute weight reduction (= Δ baseline to end of study):</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Exercise patients</u></td> <td style="text-align: center;"><u>Control patients</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-1.7 kg</td> <td style="text-align: center;">+ 0.6 kg</td> </tr> </table>				<u>Exercise patients</u>	<u>Control patients</u>	-1.7 kg	+ 0.6 kg
<u>Exercise patients</u>	<u>Control patients</u>												
-1.7 kg	+ 0.6 kg												
						Exe vs Diet							
						<p><i>BMI:</i> Weighted mean difference: Δ +0.6 kg/m² (95 % CI: +0.2 to +0.9)</p> <p><i>Weight:</i> Weighted mean difference: Δ + 3.6 kg (95 % CI: +2.9 to +4.3)</p> <p>Mean absolute weight reduction (= Δ baseline to end of study):</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Exercise patients</u></td> <td style="text-align: center;"><u>Control patients</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-1.9 kg</td> <td style="text-align: center;">-8.4 kg</td> </tr> </table>	<u>Exercise patients</u>	<u>Control patients</u>	-1.9 kg	-8.4 kg			
<u>Exercise patients</u>	<u>Control patients</u>												
-1.9 kg	-8.4 kg												

Appendix 4 3-1 BMI,Weight - Psysical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of with- drawals/ dropouts	Follow-up	Results	Comments						
						Intervention versus Control	Directness	Study Ilimitations	Precision				
						<p style="text-align: center;">Exe + Diet vs Diet</p> <p style="text-align: center;"><i>BMI:</i> Weighted mean difference: Δ -0.3 kg/m² (95 % CI: -0.6 to -0.5)</p> <p style="text-align: center;"><i>Weight:</i> Weighted mean difference: Δ -0.7 kg (95 % CI: -1.0 to -0.3)</p> <p style="text-align: center;">Mean absolute weight reduction (= Δ baseline to end of study):</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Exercise patients</u></td> <td style="text-align: center;"><u>Control patients</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">- 8.7 kg</td> <td style="text-align: center;">-6.5 kg</td> </tr> </table>	<u>Exercise patients</u>	<u>Control patients</u>	- 8.7 kg	-6.5 kg			
<u>Exercise patients</u>	<u>Control patients</u>												
- 8.7 kg	-6.5 kg												
						<p style="text-align: center;">High Exe vs Low Exe (no dietary changes)</p> <p style="text-align: center;"><i>Weight:</i> MD: Δ -1.4 kg (95 % CI: -2.2 to -0.7)</p> <p style="text-align: center;">Mean absolute weight reduction (= Δ baseline to end of study):</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>High Exercise patients</u></td> <td style="text-align: center;"><u>Low Exercise patients</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">- 3.8 kg</td> <td style="text-align: center;">- 2.0 kg</td> </tr> </table>	<u>High Exercise patients</u>	<u>Low Exercise patients</u>	- 3.8 kg	- 2.0 kg			
<u>High Exercise patients</u>	<u>Low Exercise patients</u>												
- 3.8 kg	- 2.0 kg												

Appendix 4 3-1 BMI,Weight - Psysical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of with- drawals/ dropouts	Follow-up	Results		Comments						
						Intervention versus Control		Directness	Study Ilimitations	Precision				
Thorogood 2011 Canada	Systematic review of RCTs	6	578	Not reported	6 – 12 months	<p><i>Weight:</i> MD at 6 months: Δ -1.6 kg (95 % CI: -1.64 to - 1.56)</p> <p>Mean absolute weight reduction (= Δ baseline to end of study):</p> <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Exercise patients</u></td> <td style="text-align: center;"><u>Control patients</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-1.8 kg</td> <td style="text-align: center;">- 0.1 kg</td> </tr> </table>		<u>Exercise patients</u>	<u>Control patients</u>	-1.8 kg	- 0.1 kg			
						<u>Exercise patients</u>	<u>Control patients</u>							
-1.8 kg	- 0.1 kg													
<p><i>Weight:</i> MD at 12 months: Δ -1.7 kg (95 % CI: -2.3 to - 1.1)</p> <p>Mean absolute weight reduction (= Δ baseline to end of study):</p> <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Exercise patients</u></td> <td style="text-align: center;"><u>Control patients</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-1.2 kg</td> <td style="text-align: center;">+ 0.4 kg</td> </tr> </table>		<u>Exercise patients</u>	<u>Control patients</u>	-1.2 kg	+ 0.4 kg									
<u>Exercise patients</u>	<u>Control patients</u>													
-1.2 kg	+ 0.4 kg													
Washburn 2014 USA	Systematic review of RCTs	5	542	Not reported	10 – 12 months	Exe	Diet							
						<p><i>Weight :</i> Δ -0.3 to - 8.4 % Median: - 2.4 %</p>	<p><i>Weight:</i> Δ -4.2 to - 10.7 % Median: - 7.2 %</p>							
						No statistical synthesis was performed of the results								
Belanger-Gravel 2013 Canada	RCT		101	33	6 months	Repeated advice to walk	Conventional advice	+	?	?				
						<p><i>BMI:</i> Baseline: 33.8 (sd 3.5) kg/m² At 6 m: 33.2 (sd 3.8)) kg/m²</p>	<p><i>BMI:</i> Baseline: 33.3 (sd2.8)) kg/m² At 6 m: 32.5 (sd 2.5)) kg/m²</p>							
						No statistical comparison between study groups								

Appendix 4 3-1 BMI,Weight - Psysical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of with- draws/ dropouts	Follow-up	Results			Comments		
						Intervention versus Control			Directness	Study Ilimitations	Precision

DeLany 2014 USA	RCT		118	Not reported	6 months	Exe + Diet	Diet only		?	?	+			
						<i>Weight:</i> At 6 months: Δ - 11.0 (sd 7.3) kg		<i>Weight:</i> At 6 months: Δ - 8.1 (sd 5.9) kg						
						p = 0.02 between study groups								
Donnelly 2013 USA	RCT		141	60	10 months	Exe 600 kcal x 5/week	Exe 400 kcal x 5/week	No Exe	+	-	?			
						<i>BMI:</i> Baseline: 30.6 kg/m ² (sd 3.9) At 10 m: 28.9 kg/m ² (sd 4.2)		<i>BMI:</i> Baseline: 31.2 kg/m ² (sd 5.6) At 10 m: 29.8 kg/m ² (sd 5.5)				<i>BMI:</i> Baseline: 29.7 kg m ² (sd 3.8) At 10 m: 29.9 kg m ² (sd 14.4)		
						Both Exe- groups p< 0.001 vs control group								
						<i>Weight:</i> Baseline: 92.0 kg (sd 16.1) At 10 m: 86.8 kg (sd 16.6)		<i>Weight:</i> Baseline: 91.4 kg (sd 20.7) At 10 m: 87.4 kg (sd 20.2)				<i>Weight:</i> Baseline: 87.4 kg (sd 14.6) At 10 m: 88.0 kg (sd 15.8)		
						Both Exe- groups p< 0.001 vs control group								

Appendix 4 3-1 BMI,Weight - Psysical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of with-drawals/ dropouts	Follow-up	Results			Comments					
						Intervention versus Control			Directness	Study Ilimitations	Precision			
Hunt 2014 Scotland	RCT		748	60	10 months	Exe + diet counseling	No intervention		?	+	+			
						<i>BMI:</i> Baseline: 35.5 kg/m ² (sd 5.1) At 12 m: Δ -1.8 kg/m ²		<i>BMI:</i> Baseline: 35.1 kg/m ² (sd 4.8) At 12 m: Δ -0.2 kg/m ²						
						MD at 12 months: Δ -1.6 kg/m ² (95 % CI: -1.8 to - 1.3)								
						<i>Weight:</i> Baseline: 110.3 kg (sd 17.9) At 12 m: Δ -5.5 kg		<i>Weight:</i> Baseline: 108.7 kg (sd 16.6) At 12 m: Δ -0.6 kg						
						MD at 12 months: Δ -4.9 kg (95 % CI: -5.9 to - 4.9)								
Jakicic 2014 USA	RCT		195		18 months	Counseling + Supervised Exe month 7-12	Counseling + Supervised Exe month 1-6	Counseling only	+	+	+			
						<i>Weight:</i> At 6 m: Δ - 9.7 kg At 12 m: Δ - 11.0 kg At 18 m: Δ - 9.0 kg		<i>Weight:</i> At 6 m: Δ - 8.9 kg At 12 m: Δ - 7.6 kg At 18 m: Δ - 5.8 kg				<i>Weight:</i> At 6 m: Δ - 9.3 kg At 12 m: Δ - 7.8 kg At 18 m: Δ - 5.9 kg		
						p < 0.01 at 18 months								

Appendix 4 3-1 BMI,Weight - Psysical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of with-drawals/ dropouts	Follow-up	Results				Comments		
						Intervention versus Control				Directness	Study Ilimitations	Precision

Kline 2012 USA	RCT		437	105	6 months	Exe 4 kcal/kg/ week	Exe 8 kcal/kg/ week	Exe 12 kcal/kg/ week	No Exe	+	+	+
						<i>Weight:</i> At 6 months: Δ -1.2 kg (sd 3.4)	<i>Weight:</i> At 6 months: Δ -1.6 kg (sd 3.2)	<i>Weight:</i> At 6 months: Δ -1.3 kg (sd 2.8)	<i>Weight:</i> At 6 months: Δ -1.1 kg (sd 3.7)			
						NS between study groups						
Morey 2012 USA	RCT		302	25	12 months	Exe counseling		No intervention		+	+	+
						<i>BMI:</i> Baseline: 31.3 kg/m ² (sd3.8) At 12 m: 30.7 kg/m ² (sd 3.8)		<i>BMI:</i> Baseline: 31.0 kg/m ² (sd3.4) At 12 m: 30.6 kg/m ² (sd 3.6)				
						<i>Weight:</i> Baseline: 94.1 kg (sd 13.3) At 12 m: 92.6 kg (sd 13.6)		<i>Weight</i> Baseline: 94.5 kg (sd 12.8) At 12 m: 93.7 kg (sd 13.1)				
				NS between study group								

Appendix 4 3-1 BMI,Weight - Psysical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of with-drawals/ dropouts	Follow-up	Results		Comments				
						Intervention versus Control		Directness	Study Ilimitations	Precision		
Napoli 2014/ Villareal 2011 USA	RCT		53	8	12 months	Exe	No intervention	+	+	?		
						<i>Weight:</i> Baseline: 99.2 kg (sd 17.4) At 12 m: Δ -0.5 kg (sd 3.6)					<i>Weight:</i> Baseline: 101.0 kg (sd 16.3) At 12 m: Δ -0.1 kg (sd 3.6)	
						NS between study groups						
St-Onge 2012 Canada	RCT		89	30	6 months	Exe + Diet	Diet only	+	-	?		
						<i>Weight:</i> Baseline: 82.2 kg (sd 16) At 6 m: 76.6 kg (sd 18)					<i>Weight:</i> Baseline: 83.1 kg (sd 14) At 6 m: 78.1 kg (sd 14)	
						NS between study groups						
Unick 2012 USA	RCT		29	??	6 months	Monitored Exe + Diet counselling	Counseling only	?	?	-		
						<i>Weight:</i> At 6 months Δ -7.9 % (sd 7.6)s					<i>Weight:</i> At 6 months Δ -7.2 % (sd 6.8)	
						NS between study groups						

Appendix 4 3-2 Waist circumference (cm) – Physical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of withdrawals/ dropouts	Follow-up	Results		Comments			
						Intervention	Control	Directness	Stud limitations	Precision	
Schwingshackl 2013 Austria & UK	Systematic review of RCTs	15	741	Not reported	2.5 – 6 months	<u>Aerobic exercise vs resistance training</u> MD: Δ - 1.1 cm (95 % CI: -1.9 to -0.4)					
						<u>Combined aerobic and resistance training vs aerobic exercise</u> MD: Δ -0.1 cm (95 % CI: -1.0 to +0.8)					
						<u>Combined aerobic and resistance training vs resistance training</u> MD: Δ - 1.6 cm (95 % CI: -2.4 to -0.8)					
Thorogood 2011 Canada	Systematic review of RCTs	6	578	Not reported	6 – 12 months	MD at 6 months: Δ -2.1 cm (95 % CI: -2.8 to - 1.4)					
						MD at 12 months: Δ -1.9 cm (95 % CI: -3.6 to - 0.3)					
Washburn 2014 USA	Systematic review of RCTs	5	542	Not reported	10 – 12 months	Exe	Diet	* only one RCT			
						Δ - 1.9 cm*	Δ - 3.7 cm*				
						No statistical synthesis was performed of the results					

Appendix 4 3-2 Waist circumference (cm) – Physical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of withdrawals/ dropouts	Follow-up	Results		Comments		
						Intervention	Control	Directness	Stud limitations	Precision
Balducci 2012 Italy	RCT		73	3	12 months	Supervised Exe + Exe- counseling	Only Exe-counseling	?	+	?
						Baseline: 107.4 cm (sd 13.6) At 12 months: 103.6cm (sd 11.9)	Baseline: 100.5 cm (sd 10.1) At 12 months: 101.9 cm (sd 10.0)			
						p <0.001 between study groups				
Belanger-Gravel 2013 Canada	RCT		101	33	6 months	Repeated advice to walk	Conventional advice	+	?	?
						Baseline: 111.3cm (sd 9.5) At 6 months: 109.5 cm (sd 10.8)	Baseline: 109.7 cm (sd 7.7) At 6 months: 108.3 cm (sd 7.4)			
						No statistical comparison between study groups				
Hunt 2014 Scotland	RCT		748	60	10 months	Exe + diet counseling	No intervention	?	+	+
						Baseline: 118.7 cm (sd 12.3) At 12 months: -7.3 cm	Baseline: 118.0 cm (sd 11.1) At 12 months: -2.0 cm			
						MD at 12 months: Δ -5.2cm (95 % CI: -6.0 to -4.3)				

Appendix 4 3-2 Waist circumference (cm) – Physical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of withdrawals/ dropouts	Follow-up	Results		Comments		
						Intervention	Control	Directness	Stud limitations	Precision
Morey 2012 USA	RCT		302	25	12 months	Exe counseling	No intervention	+	+	+
						Baseline: 104 cm (sd 9) At 12 m: 104cm (sd 10)	Baseline: 104 cm (sd 9) At 12 m: 104cm (sd 12)			
						NS between study groups				

Appendix 4 3-3 Glucose metabolism – Physical activity

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results	Comments		
					Intervention versus Control	Directness	Study limitations	Precision
Katzmarzyk, 2012, Canada	RCTs	25	NR	6 – 18 months	<p><u>Exercise + Diet versus Diet only*</u> <u>Fasting glucose:</u> 13 out of 14 RCTs reported “No difference” <u>Fasting insulin:</u> 15 out of 15 RCTs reported “No difference” <u>Insulin sensitivity:</u> 2 out 2 RCTs reported “No difference”</p> <p><u>Exercise versus no intervention**</u> <u>Fasting glucose:</u> 11 out of 11 RCTs reported “No difference” <u>Fasting insulin:</u> 7 out of 8 RCTs reported “No difference” <u>Insulin sensitivity:</u> 2 out 2 RCTs reported “Significant improvement”</p>	* 15 RCTs		
Shaw 2006 Australia	Systematic review of RCTs	2	3476	3 – 12 months	<u>Exe vs no intervention</u> MD: Δ -0.2 mmol/l (95 % CI: -0.3 to -0.1)			
		3			<u>Exe vs Diet</u> MD: Δ + 0.1 mmol/l (95 % CI: \pm 0 to +0.2)			
		4			<u>Exe + Diet vs Diet</u> MD: Δ -0.01 mmol/l (95 % CI: -0.1 to +0.1)			
		1			<u>High Exe vs Low Exe (no dietary changes)</u> MD: Δ \pm 0 mmol/l (95 % CI: -0.4 to +0.4)			

Appendix 4 3-3 Glucose metabolism – Physical activity

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments		
					Intervention versus Control		Directness	Study limitations	Precision
Morey 2012 USA	RCT		302	12 months	Exe counseling	No intervention	+	+	+
					<u>HOMA index</u> Baseline: 1.2 (sd 0.8) At 12 m: 1.5 (sd 0.9) NS between study groups				

Appendix 4 3-4 Blood pressure - Physical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of withdrawals / Dropout	Follow-up	Results		Comments		
						Intervention	Control	Directnes	Study limitation	Precision
Shaw 2006 Australia	Systematic review of RCTs	2 RCT 4 RCT 6 RCT 1 RCT	3476	Not reported	3 – 12 months	<p><u>Exe vs no intervention</u> MD: Δ -0.6/ - mm Hg</p> <p><u>Exe vs Diet</u> MD: Δ + 2.2/ + 0.9 mm Hg</p> <p><u>Exe + Diet vs Diet</u> MD: Δ - 0.1/ -1.1 mm Hg</p> <p><u>High Exe vs Low Exe (no dietary changes)</u> MD: Δ +0.9/ -0.1 mm Hg</p>				
Thorogood 2011 Canada	Systematic review of RCTs	6 RCT	578	Not reported	6 – 12 months	<p>MD at 6 months: Δ -2.9 mm Hg SBP (95 % CI: -4.8 to - 1.1)</p> <p>MD at 12 months: Δ -1.7 mm Hg SBP (95 % CI: -2.3 to - 1.1)</p>				
Washburn 2014 USA	Systematic review of RCTs	5 RCT	542	Not reported	10 – 12 months	Exe	Diet	* only one RCT		
					Δ - 2.2/- 2.7 mm Hg *	Δ - 6.4/- 3.4 mm Hg *				
No statistical synthesis was performed of the results										

Appendix 4 3-4 Blood pressure - Physical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of withdrawals / Dropout	Follow-up	Results		Comments		
						Intervention	Control	Directnes	Study limitation	Precision
Balducci 2012 Italy	RCT		73	3	12 months	Supervised Exe + Exe- counseling	Only Exe-counseling	?	+	?
						<u>SBP</u> Baseline: 143 At 12 months: 136	<u>SBP</u> Baseline: 145 At 12 months: 142			
						Mean difference: -4.2 (95 % CI: -10.9 to +2.5)				
						<u>DBP</u> Baseline: 82 At 12 months: 79	<u>DBP</u> Baseline: 86 At 12 months: 84			
						Mean difference: -4.7 (95 % CI: -13.2 to +3.8)				

Appendix 4 3-4 Blood pressure - Physical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of withdrawals / Dropout	Follow-up	Results		Comments		
						Intervention	Control	Directnes	Study limitation	Precision
Hunt 2014 Scotland	RCT		748	49	10 months	Exe + diet counseling	No intervention	?	+	+
						<u>SBP</u> Baseline: 139 At 12 months: Δ: -8	<u>SBP</u> Baseline: 142 At 12 months: Δ: -7			
						Mean difference: Δ: -2.3 (95 % CI: -4.09 to -0.5)				
						<u>DBP</u> Baseline: 88 At 12 months: Δ: -4	<u>DBP</u> Baseline: 90 At 12 months: Δ: -4			
						Mean difference: Δ: -1.4 (95 % CI: -2.5 to -0.2)				

Appendix 4 3-5 Quality of life – Physical activity

Author, Year, Country	Design of studies	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Number of with-drawals/ dropouts	Follow-up	Results		Comments		
						Intervention	Control	Directness	Stud limitations	Precision
Morey 2012 USA	RCT		302	25	12 months	Exe counseling	No intervention	+	+	+
						<u>SF-36 General health</u> Baseline: 61 (sd 39) At 12 m: 58 (sd 42)	<u>SF-36 General health</u> Baseline: 66 (sd 40) At 12 m: 62 (sd 42)			
						NS between study groups				
Villareal 2011 Napoli 2014 USA	RCT		53	8	12 months	Exe	No intervention	+	+	?
						<u>SF-36 Mental</u> Baseline: 75 (sd 20) At 12 m: Δ + 6 (sd 18)	<u>SF-36 Mental</u> Baseline: 77 (sd 12) At 12 m: Δ -0.5 (sd 11)			
						NS between study groups				
						<u>IWQOL</u> Baseline: 77 (sd 4) At 12 m: Δ + 10 (sd 2)	<u>IWQOL</u> Baseline: 75 (sd 4) At 12 m: Δ + 0.3(sd 2)			
						p< 0.001 between study groups				

Appendix 2 Included studies
 Appendix 3 Excluded studies
 Appendix 4 Outcome tables

Diet	62
Appendix 2 4-1 Included studies- AMSTAR DIET SÖ	63
Appendix 2 4-2 Included studies Design DIET SÖ	64
Appendix 2 4-3 Included studies DIET -RCT	65
Appendix 3 4-1 Excluded studies- Diet -RCT	71
Appendix 4 4-1 Weight – Diet - SR	72
Appendix 4 4-2 Outcome DIET Weight RCT	73
Appendix 4 4-3 Outcome DIET Weight loss maintenance RCT	84
Appendix 4 4-4 Weight loss maintenance –Diet - SR	85
Appendix 4 4-5 Outcome DIET Waist circumference	86
Appendix 4 4-6 Outcome DIET RCT Blood pressure	91
Appendix 4 4-7 Outcome Blood pressure DIET SR	96
Appendix 4 4-8 Quality of life - Diet	97

Appendix 2 4-1 - Included systematic reviews of DIET – Assessment according to the AMSTAR criteria.

Author, Year, Country	A priori design	Two independent data extractors	At least two databases	"Grey literature" included	List of included studies	Characteristics of included studies provided	Assessment of scientific quality of included studies	Conclusions based on the scientific quality of included studies	Appropriate method to combine findings of studies	Assessment of the likelihood of publication bias	Statement of conflict of interest	OVERALL QUALITY OF THE SYSTEMATIC REVIEW
Johnston, 2014, USA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Naude, 2014, South Africa, United Kingdom	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Johansson, 2014 Sweden	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High

Appendix 2 4-2 Included reviews of DIET – Design and characteristics.

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables
Johnston, 2014, USA	RCT	April 2014	Low-carbohydrate diets vs. control diets Low-fat diets vs. control diets	7289 (48 trails)	33.7 (4.3)	4 – 12 mo.	Weight
Naude, 2014, South Africa, United Kingdom	RCT	19 March 2014	Low-carbohydrate diet (I) vs, isoenergetic weight loss diet (C)	3209 (19 trails)	>25.0	3-6 mo. and 12-24 mo.	Weight Blood pressure
Johansson, 2014 Sweden	RCT	February 2013	After initial weight loss period (VLED/LED) randomization to Meal replacement (I) vs. control (C) <i>or</i> high-protein diet (I) vs. control (C) <i>or</i> supplements (I) vs. control (C) <i>or</i> other diet (I) vs. control (C)	2012 (19 trails)	27.9 – 41.6	3 – 26 mo.	Weight Weight loss maintenance

Report

Appendix 2 4-3 – Characteristics of included studies

Non-surgical treatment of obesity: Diet

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years) BMI (kg/m ²)	Men (%)	Outcome variables
<i>1. Energy-restricted ketogenic diet versus energy-restricted diet</i>							
Moreno 2014 Spain	RCT	1.0	Energy-restricted ketogenic diet (I) vs. energy restricted diet (C)	79	44.4 (8.6) yrs (I) 46.3 (9.3) yrs (C) 35.1 (4.5) kg/m ² (I) 35.1 (5.3) kg/m ² (C)	11.3	Weight
<i>2. Low-carbohydrate diet versus high-carbohydrate diet</i>							
Makris 2013 USA	RCT	0.5	Energy-restricted low-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	47	47.4 (8.7) yrs 35.3 (3.4) kg/m ²	53.2	Weight
Tay 2014 Australia	RCT	0.5	Energy-restricted low-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	115	58.7 (7) yrs 34.4 (4.2) kg/m ²	57.4	Weight BMI Waist circumference Blood pressure
Jakubowicz 2012 Israel	RCT	0.61	Energy restricted low-carbohydrate breakfast (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate, protein-enriched breakfast (C)	193	47 (7) yrs 32.2 (1.0) kg/m ²	40.4	Weight BMI Waist circumference

Report

Appendix 2 4-3 – Characteristics of included studies

Non-surgical treatment of obesity: Diet

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years) BMI (kg/m ²)	Men (%)	Outcome variables
<i>3. Low-carbohydrate diet versus low-fat diet</i>							
Bazzano 2014 USA	RCT	1.0	Low-carbohydrate diet (I) vs. Low-fat diet (C)	148	45.8 (9.9) yrs (I) 47.8 (10.4) yrs (C) 35.2 (3.8 kg/m ²) (I) 35.6 (4.5) kg/m ² (C)	11.5	Weight Waist circumference Blood pressure
Foraker 2014 USA	RCT	1.0	Low-carbohydrate diet (I) vs. low-fat diet (C)	79	41.4 (5.3) yrs 30.1 (2.6) kg/m ² (I) 30.3 (2.8) kg/m ² (C)	0	Weight Waist circumference Blood pressure
Haufe 2012 Germany	RCT	0.5	Energy restricted low-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted low-fat diet (C)	170	44 (9) yrs (I) 45 (8) yrs (C) 33.0 (4.5) kg/m ² (I) 32.9 (4.0) kg/m ² (C)	15.5	Weight BMI Waist circumference Blood pressure
Rock 2014 USA	RCT	1.0	Energy-restricted low-fat, high-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted high-fat, low-carbohydrate diet (I) vs. usual care (C)	227	55.5 (9.2) yrs (I) 57.3 (8.6) yrs (I) 56.8 (9.3) yrs (C) BMI not reported	48.9	Blood pressure Quality of life

Report

Appendix 2 4-3 – Characteristics of included studies

Non-surgical treatment of obesity: Diet

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years) BMI (kg/m ²)	Men (%)	Outcome variables
<i>4. High-protein diet versus high-carbohydrate diet</i>							
Dalle Grave 2013 Italy	RCT	1.0	Energy-restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	88	46.7 (10.3) yrs (I) 46.6 (12.0) yrs (C) 45.8 (6.5) kg/m ² (I) 45.4 (7.0) kg/m ² (C)	42.0	Weight BMI Blood pressure
Lutze 2013 Australia	RCT	1.0	Energy-restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	118	49.6 (9.2) yrs 31.2 (4.2) kg/m ²	100	Weight Quality of life
Wycherley 2012 Australia	RCT	1.0	Energy-restricted high-protein, low-fat diet (I) vs. Energy-restricted high-carbohydrate, low-fat diet (C)	120	50.8 (9.3) yrs 33.0 (3.9) kg/m ²	100	Weight Blood pressure

Report

Appendix 2 4-3 – Characteristics of included studies

Non-surgical treatment of obesity: Diet

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years) BMI (kg/m ²)	Men (%)	Outcome variables
<i>5. High-protein diet versus standard-protein diet</i>							
Calleja Fernández 2012 Spain	RCT	1.0	Energy restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted standard-protein diet	40	35.8 (12.4) – 47.2 (11.8) yrs 31.8 (2.71) – 32.99 (2.45) kg/m ²	32.5	Weight
Jesudason 2013 Australia	RCT	2.0	Energy-restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted normal-protein diet (C)	323	59.5 (0.4) (SE) yrs (I) 59.4 (0.4) yrs (C) 34.0 (0.4) kg/m ² (I) 33.4 (0.4) kg/m ² (C)	0	Weight
Jesudason 2013 Australia	RCT	1.0	Energy-restricted moderate-protein diet (I) vs. energy-restricted normal-protein diet (C)	76	59.4 (2.2) (SE) (I) 62.4 (1.7) yrs (C) 36.7 kg/m ² (I) 35.4 kg/m ² (C)	59.2	Weight
Soenen 2013 The Netherlands	RCT	0.5	Energy-restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted normal-protein diet (C)	80	44 (4) yrs 32.0 (0.5) kg/m ² (I) 32.0 (0.5) kg/m ² (C)	33.3	Weight BMI Blood pressure

Report

Appendix 2 4-3 – Characteristics of included studies

Non-surgical treatment of obesity: Diet

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years) BMI (kg/m ²)	Men (%)	Outcome variables
<i>6. Low-fat diet versus high-fat diet</i>							
de Jonge 2012 USA	RCT	2.0	Low-fat, average protein, 65 E% carbohydrates (I) vs. High-fat, average protein, 45 E% carbohydrates (I) vs. High-fat, high-protein, 35 E% carbohydrates (I) vs. low-fat, high protein, 55 E% carbohydrates (C)	811	50.5 (9.5) - 51.7 (9.3) yrs 32.3 (8.39 – 33.17 (4.17) kg/m ²	36.5	Weight BMI Waist circumference
<i>7. Low-glycemic index diet versus high-glycemic index diet</i>							
Aller 2014 European countries (multi-centre)	RCT	1.0	High-protein, low Glycemic index (GI) (I) vs. high-protein, high-GI (I) vs. low-protein, low-GI (I) vs., low-protein, high-GI (I) vs. control diet (C)	256	42 (6) yrs >27 kg/m ²	40.2	Weight loss maintenance
<i>8. Palaeolithic diet versus Nordic Nutrition Recommendations diet</i>							
Mellberg, 2014 Sweden	RCT	2.0	Palaeolithic diet (I) vs. Nordic Nutrition Recommendation diet (C)	70	59.5 (5.5) yrs (I) 60.3 (5.9) yrs (C) 32.7 (3.6) kg/m ² (I) 32.6 (3.3) kg/m ² (C)	0	Weight BMI Waist circumference

Report

Appendix 2 4-3 – Characteristics of included studies

Non-surgical treatment of obesity: Diet

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years) BMI (kg/m ²)	Men (%)	Outcome variables
<i>9. Intermittent versus continuous energy restriction</i>							
Arguin 2012 Canada	RCT	1.0	Intermittent (I) vs. continuous (C) energy restriction	25	60.8 (5.5) yrs (I) 61.0 (7.3) yrs (C) BMI: not reported	0	Weight Waist circumference
Harvie 2011 United Kingdom	RCT	0.5	Intermittent energy restriction (I) vs. continuous (C) energy restriction	107	40.1 (4.1) yrs (I) 40.0 (3.9) yrs (C) 30.7 (5.0) kg/m ² (I) 30.5 (5.2) kg/m ² (C)	0	Weight Waist circumference
Keogh 2014 Australia	RCT	1.0	Intermittent energy restriction (I) vs. continuous (C) energy restriction	75	59.5 (8.7) yrs (I) 60.8 (12.5) yrs (C) 33.1 (3.8) kg/m ² (I) 33.0 (7.5) kg/m ² (C)	0	Weight Waist circumference

Appendix 3 4-1 Excluded studies- Diet

Author, year of publication	Reason for exclusion
Babio 2014	Secondary analysis of the PREDIMED-study. The main study is included in SBU- "Diet and obesity"
Bachman 2012	Wrong intervention
Davis 2012	Wrong population
de la Iglesia 2014	Wrong intervention
Del Giglio 2012	Wrong outcome measure, published before 2012-11-15
Foster 2013	Wrong population
Hikmat 2014	Wrong population
Kaiser 2014	Intervention period less than 6 months
Krebs 2012	Included in SBU-"Diet and obesity"
Lasa 2014	Secondary analysis of the PREDIMED-study. The main study is included in SBU- "Diet and obesity"
Leader 2013	Wrong intervention
Lin 2012	The results are not presented by treatment groups.
Lowe 2014	Wrong population
Poddar 2013	Wrong population
Poulsen 2014	Wrong intervention
Qi 2012	Wrong outcome measure
Raynor 2012	The results are not presented by treatment groups.
Rezaeipour 2014	Wrong intervention
Salinardi 2013	Wrong intervention
Shahnazari 2013	Wrong intervention
Shirai 2013	Wrong population
Soeliman 2014	No systematic review
Stomby 2014	Secondary analysis
Tapsell 2014	Wrong intervention
Tate 2012	Wrong population
Turner-McGrievy 2014	Wrong outcome measure
Whigham 2012	Secondary analysis, wrong outcome measure
Whitham 2014	Wrong intervention
Zulet 2011	Study protocol

Appendix 4 4-1 Outcome variable weight

Abbreviations and symbols: RCT = randomized, controlled trial. NR = not reported. Δ= change between intervention and control group. CI = confidence interval.

Mo: months

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	

3. Low-carbohydrate diet versus low-fat diet							
Johnston, 2014, USA	RCT	1 (48)	7289	4 – 12 mo	<u>Low-carbohydrate diets vs. control diets, median difference (95% credible interval*)</u> 6 mo: -8.73 (-7.27 to -10.20) kg 12 mo: -7.25 (-5.33 to -9.25) kg		* the Bayesian equivalent of 95% confidence intervals.
Naude, 2014, South Africa, United Kingdom	RCT	1 (19)	3209	3-6 mo. 12-24 mo.	<u>Low-carbohydrate diet vs. Isoenergetic control diet, Non-diabetes</u> <u>Mean difference (95% CI)</u> 3-6 mo (n=854): -0.74 (-1.49 to 0.01) kg 12-24 mo (n=510): -0.48 (-1.44 to 0.49) kg		
					<u>Low-carbohydrate diet vs. Isoenergetic control diet, Diabetes</u> <u>Mean difference (95% CI)</u> 3-6 mo (n=301): 0.82 (-1.25 to 2.90) kg 12-24 mo (n=248): 0.91 (-2.08 to 3.89) kg		
6. Low-fat diet versus high-fat diet							
Johnston, 2014, USA	RCT	1 (48)	7289	4 – 12 mo	<u>Low-fat diets vs. control diets, median difference (95% credible interval*)</u> 6 mo: -7.99 (-6.01 to -9.92) kg 12 mo: -7.27 (-5.26 to -9.34) kg		* the Bayesian equivalent of 95% confidence intervals.

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-2

Outcome variable: weight change (kg, kg/m²)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein.

* + No problem ? Some problems - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Moreno 2014	Spain	RCT	79	26	<u>Mean (SD) weight loss</u> 8 mo: -22.8 (11.4) kg 12 mo: -19.9 (12.3) kg Between groups: 8 mo: P<0.0001 12 mo: P<0.0001	<u>Mean (SD) weight loss</u> 8 mo: -7.1 (5.3) kg 12 mo: -7.0 (5.0) kg	Energy-restricted ketogenic diet (I) vs. energy restricted diet (C)	-	-	-
<i>2. Low-carbohydrate diet versus high-carbohydrate diet</i>										
Makris 2013	USA	RCT	47	?	<u>Mean (SD) difference</u> 6 mo: -11.4 (5.6) % Between groups: n.s.	<u>Mean (SD) difference</u> 6 mo: -9.7 (5.6) %	Energy-restricted low-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	-	+	+
Tay 2014	Australia	RCT	115	22	<u>Mean difference (SD)</u> 6 mo: -12.0 (6.3) kg <u>Time x group</u> P=0.57 <u>Mean difference (SD)</u> 6 mo: -4.0 (2.0) kg/m ² <u>Time x group</u> P=0.74	<u>Mean difference (SD)</u> 6 mo: -11.5 (5.5) kg <u>Mean difference (SD)</u> 6 mo: -4.0 (1.8) kg/m ²	Energy-restricted low-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	+	+	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-2

Outcome variable: weight change (kg, kg/m²)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein.

* + No problem ? Some problems - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				
Jakubowicz 2012	Israel	RCT	193	49	<u>Mean (SD), weight</u> 0 wks: 90.4 (9.2) kg 16 wks: 75.2 (8.1) kg 32 wks: 86.9 (9.7) kg Between groups at 16 wks: P=0.11 Between groups at 32 wks: P<0.001 <u>Mean (SD), BMI</u> 0 wks: 32.3 (1.9) kg/m ² 16 wks: 26.9 (1.7) kg/m ² 32 wks: 30.9 (2.0) kg/m ² Between groups at 16 wks: P=0.08 Between groups at 32 wks: P<0.001	<u>Mean (SD), weight</u> 0 wks: 91.2 (9.8) kg 16 wks: 77.6 (9.0) kg 32 wks: 70.6 (8.7) kg <u>Mean (SD), BMI</u> 0 wks: 32.2 (1.9) kg/m ² 16 wks: 27.4 (1.8) kg/m ² 32 wks: 24.9 (1.9) kg/m ²	Energy restricted low-carbohydrate breakfast (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate, protein-enriched breakfast (C)	+	-	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-2

Outcome variable: weight change (kg, kg/m2)

RCT: randomized controlled trail, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein.

* + No problem ? Some problems - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Bazzano 2014	USA	RCT	148	28	<u>Mean difference (95% CI)</u> 6 mo: -5.6 (-6.5 to -4.6) kg 12 mo: -2.3 (-3.3 to -1.3) kg <u>Between groups:</u> 6 mo: p<0.001 12 mo: p=0.002	<u>Mean difference (95% CI)</u> 6 mo: -2.3 (-3.3 to -1.3) kg 12 mo: -1.8 (-3.3 to -0.3) kg	Low-carbohydrate diet (I) vs. Low-fat diet (C)	+	+	+
Rock 2014	USA	RCT	227	23	<u>Low-carbohydrate Mean difference (SD)</u> 6 mo: -10.4 (6.9) % 12 mo: -9.0 (8.4) % <u>Between intervention groups vs. control group</u> 6 mo: P<0.001 12 mo: P<0.001 <u>Low-carbohydrate Mean (SD)</u> 0 mo: 106.4 (18.3) kg 6 mo: 95.0 (17.9) kg 12 mo: 96.7 (19.7) kg	<u>Low-fat Mean difference (SD)</u> 6 mo: -2.3 (4.2) % 12 mo: -2.5 (5.5) % <u>Low-fat Mean (SD)</u> 0 mo: 104.6 (16.9) kg 6 mo: 102.2 (17.3) kg 12 mo: 101.9 (17.4) kg	Energy-restricted high-fat, low-carbohydrate diet (I) vs. usual care (C)	+	+	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-2

Outcome variable: weight change (kg, kg/m²)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein.

* + No problem ? Some problems - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				
(Rock,cont'd)					<u>Between intervention groups vs. control group</u> 0 mo: P=0.87 6 mo: P<0.001 12 mo: P=0.005 <u>Low-carbohydrate Mean (SD)</u> 0 mo: 36.2 (4.7) kg/m ² 6 mo: 32.4 (4.8) kg/m ² 12 mo: 33.0 (5.5) kg/m ² <u>Between intervention group vs. control group</u> 0 mo: P=0.86 6 mo: P<0.001 12 mo: P=0.001	<u>Low-fat Mean (SD)</u> 0 mo: 36.3 (4.4) kg/m ² 6 mo: 35.5 (4.7) kg/m ² 12 mo: 35.4 (4.6) kg/m ²				
Haufe 2012	Germany	RCT	170	55	<u>Mean (SD), weight</u> 0 mo: 91 (15) kg 6 mo: 84 (14) kg Diet x Time interaction (2-way) P=0.19 <u>Mean (SD), BMI</u> 0 mo: 33.0 (4.5) kg/m ² 6 mo: 30.4 (4.3) kg/m ² Diet x Time interaction (2-way) P=0.26	<u>Mean (SD), weight</u> 0 mo: 91 (17) kg 6 mo: 85 (16) kg <u>Mean (SD), BMI</u> 0 mo: 32.9 (4.0) kg/m ² 6 mo: 30.6 (3.9) kg/m ²	Energy restricted low-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted low-fat diet (C)	+	-	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-2

Outcome variable: weight change (kg, kg/m²)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein.

* + No problem ? Some problems - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				

4. High-protein diet versus high-carbohydrate diet

Dalle Grave 2013	Italy	RCT	88	19	<u>Mean difference (SD)</u> 6 mo: -19.0 (11.3) kg 12 mo: -18.1 (14.3) kg No significant differences between groups at any time-point. <u>Mean difference (SD)</u> 6 mo: -6.5 (3.5) kg/m ² 12 mo: -6.2 (4.5) kg/m ² No significant differences between groups at any time-point.	<u>Mean difference (SD)</u> 6 mo: -17.2 (8.2) kg 12 mo: -15.9 (10.1) kg <u>Mean difference (SD)</u> 6 mo: -6.1 (2.7) kg/m ² 12 mo: -5.7 (3.3) kg/m ²	Energy-restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	-	-	+
Lutze 2013	Australia	RCT	118	54	<u>Mean (SEM) difference (ITT)</u> 12 mo: -12.3 (1.4) kg Time: P<0.001 Time x diet: P=0.91	<u>Mean (SEM) difference (ITT)</u> 12 mo: -10.9 (1.4)	Energy-restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	-	-	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-2

Outcome variable: weight change (kg, kg/m2)

RCT: randomized controlled trail, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein.

* + No problem ? Some problems - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Wycherley 2012	Australia	RCT	120	52	<u>Mean (SD)</u> 0 mo: 106.0 (12.9) kg 12 mo: 93.7 (10.7) kg <u>Mean difference (SD)</u> -12.3 (8.0) kg <u>Baseline</u> P=0.20 <u>Time</u> P<0.001 <u>Time x group</u> P=0.83 <u>ITT</u> P=0.92	<u>Mean (SD)</u> 0 mo: 101.6 (14.9) kg 12 mo: 90.7 (12.4) kg <u>Mean difference (SD)</u> -10.9 (8.6) kg	Energy-restricted high-protein, low-fat diet (I) vs. Energy-restricted high-carbohydrate, low-fat diet (C)	-	-	+
Calleja Fernández 2012	Spain	RCT	40	24	<u>Insulin resistant Mean (SD)</u> 6 mo: -10.25 (4.88) % 12 mo: -6.87 (3.29) % <u>Insulin sensitive Mean (SD)</u> 6 mo: -12.14 (3.29) % 12 mo: -10.57 (5.51) % <u>Between groups:</u> P: n.s. at both time points.	<u>Insulin resistant Mean (SD)</u> 6 mo: -10.53 (10.67) % 12 mo: -7.38 (1.96) % <u>Insulin sensitive Mean (SD)</u> 6 mo: -9.63 (2.51) % 12 mo: -8.55 (0.83) %	Energy restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted standard-protein diet	+	-	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-2

Outcome variable: weight change (kg, kg/m²)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein.

* + No problem
? Some problems
- Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				
					<u>Insulin resistant Mean (SD)</u> 0 mo: 31.18 (2.71) kg/m ² 6 mo: 28.39 (2.19) kg/m ² 12 mo: 29.26 (2.63) kg/m ² <u>Insulin sensitive Mean (SD)</u> 0 mo: 32.99 (2.45) kg/m ² 6 mo: 29.55 (0.90) kg/m ² 12 mo: 30.52 (2.90) kg/m ² <u>Between groups:</u> P: n.s. at both time points.	<u>Insulin resistant Mean (SD)</u> 0 mo: 32.02 (2.01) kg/m ² 6 mo: 29.77 (3.93) kg/m ² 12 mo: 29.84 (2.18) kg/m ² <u>Insulin sensitive Mean (SD)</u> 0 mo: 31.44 (2.21) kg/m ² 6 mo: 28.52 (2.68) kg/m ² 12 mo: 29.98 (2.63) kg/m ²				
Jesudason 2013	Australia	RCT	323	186	<u>Mean (SE)</u> 0 mo: 88.6 (1.1) kg 12 mo: 79.0 (1.3) kg 24 mo: 79.6 (1.6) kg Time: P<0.001 Between diets: P=0.49 <u>Mean (SE), weight loss from baseline</u> 0 mo: - 12 mo: 9.7 (0.8) % 24 mo: 9.0 (1.0) %	<u>Mean (SD)</u> 0 mo: 88.6 (1.1) kg 12 mo: 77.9 (1.5) kg 24 mo: 78.3 (1.9) kg <u>Mean (SE), weight loss from baseline</u> 0 mo: - 12 mo: 11.3 (0.7) % 24 mo: 10.1 (1.0) %	Energy-restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted normal-protein diet (C)	-	-	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-2

Outcome variable: weight change (kg, kg/m²)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein.

* + No problem ? Some problems - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				
Jesudason 2013	Australia	RCT	76	21	<u>Mean (SD) difference from baseline to 12 mo</u> -9.7 (13.4) kg Between groups: n.s.	<u>Mean (SD) difference from baseline to 12 mo</u> -6.6 (7.1)kg	Energy-restricted moderate-protein diet (I) vs. energy-restricted normal-protein diet (C)	+	-	+
Soenen 2013	The Netherlands	RCT	80	8	<u>Mean (SD)</u> 0 mo: 90.0 (14) kg 6 mo: 83.0 (12) kg Time: 6 mo to 0 mo: P<0.01 (both I & C) <u>Treatment x time</u> 6 mo: n.s. <u>Mean (SD)</u> 0 mo: 32.0 (0.5) kg/m ² 6 mo: 29.8 (0.4) kg/m ² Time: 6 mo to 0 mo: P<0.01 (both I & C) <u>Treatment x time</u> 6 mo: n.s.	<u>Mean (SD)</u> 0 mo: 90.0 (14) kg 6 mo: 82.8 (11) kg <u>Mean (SD)</u> 0 mo: 32.0 (0.5) kg/m ² 6 mo: 29.5 (0.4) kg/m ²	Energy-restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted normal-protein diet (C)	+	+	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-2

Outcome variable: weight change (kg, kg/m²)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				

6. Low-fat diet versus high-fat diet

de Jonge 2012	USA	RCT	811	166	<p><u>LF/AP (65% carb) Mean (SE)</u> 6 mo: -6.54 (0.42) kg 24 mo: -3.26 (0.56) kg</p> <p><u>HF/AP (45% carb) Mean (SE)</u> 6 mo: -6.37 (0.42) kg 24 mo: -3.87 (0.59) kg</p> <p><u>HF/HP (35% carb) Mean (SE)</u> 6 mo: -6.42 (0.42) kg 24 mo: -3.98 (0.42) kg</p> <p>Time: P=0.0002 Between groups: n.s.</p> <p><u>LF/AP (65% carb) Mean (SE) BMI</u> 6 mo: -2.27 (0.15) kg/m² 24 mo: -3.26 (0.56) kg/m²</p> <p><u>HF/AP (45% carb) Mean (SE) BMI</u> 6 mo: -2.27 (0.25) kg/m² 24 mo: -1.40 (0.21) kg/m²</p>	<p><u>LF/HP (55% carb) Mean (SE)</u> 6 mo: -6.80 (0.42) kg 24 mo: -5.03 (0.58) kg</p> <p><u>LF/HP (55% carb) Mean (SE) BMI</u> 6 mo: -2.37 (0.14) kg/m² 24 mo: -1.73 (0.20) kg/m²</p>	<p>Low-fat, average protein, 65 E% carbohydrates (I) vs. High-fat, average protein, 45 E% carbohydrates (I) vs. High-fat, high-protein, 35 E% carbohydrates (I) vs. low-fat, high protein, 55 E% carbohydrates (C)</p>	+	+	+
---------------	-----	-----	-----	-----	---	---	--	---	---	---

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-2

Outcome variable: weight change (kg, kg/m²)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein.

* + No problem ? Some problems - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				
(de Jonge cont'd)					<u>HF/HP (35% carb) Mean (SE) BMI</u> 6 mo: -2.26 (0.16) kg/m ² 24 mo: -1.41 (0.20) kg/m ²					
<i>8. Palaeolithic diet versus Nordic Nutrition Recommendations diet</i>										
Mellberg, 2014	Sweden	RCT	70	21	<u>Mean difference</u> 0-12 mo: -8.7 kg Between groups: 12 mo: P<0.01 <u>Mean (SEM) difference. BMI</u> 6 mo: -3.0 (0.30) kg/m ² 12 mo: -3.3 (0.36) kg/m ² 24 mo: -2.4 (0.41) kg/m ² Between groups: 6 mo: P<0.001 12 mo: P=0.002 24 mo: P=0.059	<u>Mean difference</u> 0-12 mo: -4.4 kg <u>Mean (SEM) difference. BMI</u> 6 mo: -1.2 (0.27) kg/m ² 12 mo: -1.7 (0.38) kg/m ² 24 mo: -1.4 (0.34) kg/m ²	Palaeolithic diet (I) vs. Nordic Nutrition Recommendation diet (C)	+	-	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-2

Outcome variable: weight change (kg, kg/m²)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein.

* + No problem ? Some problems - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				

9. Intermittent versus continuous energy restriction

Arguin 2012	Canada	RCT	25	3	<u>Mean difference (SD)</u> 12 mo: -8.5 (4.2) kg Time: p<0.001 Between groups: p=0.73	<u>Mean difference (SD)</u> 12 mo: -7.1 (4.7) kg	Intermittent (I) vs. continuous (C) energy restriction	+	-	+
Harvie 2011	United Kingdom	RCT	107	18	<u>Mean (range)</u> 0 mo: 81.5 (77.5–85.4) kg 6 mo: 75.8 (71.4–80.2) kg Time: P<0.05, both groups Between groups at 6 mo: P=0.26	<u>Mean (range)</u> 0 mo: 84.4 (79.7–89.1) kg 6 mo: 79.9 (74.6–85.2) kg	Intermittent energy restriction (I) vs. continuous (C) energy	+	-	+
Keogh 2014	Australia	RCT	75	39	<u>Mean (SD) difference</u> 12 mo: -2.1 (3.8) kg Between groups: P=0.19 <u>Mean (SD) difference</u> 12 mo: -2.3 (4.1) % (range - 12.1, +6.3%) Between groups: P=0.19	<u>Mean (SD) difference</u> 12 mo: -4.2 (5.6) kg <u>Mean (SD) difference</u> 12 mo: -4.2 (4.9) % (range -16.7, +1.3%)	Intermittent energy restriction (I) vs. continuous (C) energy restriction	+	-	-

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4 4-3

Outcome variable: weight loss maintenance (kg, %)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different,

ITT-LOCF: intention-to-treat-last observation carried forward, LED: low energy diet (liquid), GI: glycemic index.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				

7. Low-glycemic index diet versus high-glycemic index diet

Aller 2014	European countries (multi-centre)	RCT	256	117	<u>From post-LED to the end of 12 mo (ITT-LOCF)</u> <u>Low-protein/low-GI</u> +6.7 (5.7 to 7.7) kg <u>High-protein/low-GI</u> +3.9 (3.9 to 4.9) kg, <u>Difference low protein – high protein</u> 2.8 (1.4 to 4.1) kg P<0.001 <u>High-GI/ low-protein</u> +4.9 (3.9 to 5.9) kg <u>High-GI/ high-protein</u> +5.7 (4.8 to 6.7) kg <u>Difference highGI – low-GI</u> -0.8 (-2.2 to +0.5) kg, P=0.214		High-protein, low Glycemic index (GI) (I) vs. high-protein, high-GI (I) vs. low-protein, low-GI (I) vs., low-protein, high-GI (I) vs. control diet (C)	+	-	+
------------	-----------------------------------	-----	-----	-----	---	--	--	---	---	---

Appendix 4 4-4 Outcome variable weight loss maintenance

Abbreviations and symbols: RCT = randomized, controlled trial. NR = not reported. Δ= change between intervention and control group. CI = confidence interval.

Mo: months

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	

10. Weight loss maintenance after low-energy liquid diet

Johansson, 2014 Sweden	RCT	1 (19)	2012	3 – 36 mo.	<u>Diet: meal replacement vs. control, WMD (95% CI)</u> -3.9 (-5.0 to -2.8) kg <u>Diet: high-protein diet vs. control, WMD (95% CI)</u> -1.5 (-2.1 to -0.8) kg <u>Diet: supplements vs. control, WMD (95% CI)</u> 0.0 (-1.4 to +1.4) kg <u>Diet: other diet vs. control, WMD (95% CI)</u> -1.2 (-2.0 to -0.4) kg	
---------------------------	-----	--------	------	------------	---	--

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-5

Outcome variable: waist circumference change (cm)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, CI: confidence interval, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein, carb: carbohydrates.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				

2. Low-carbohydrate diet versus high-carbohydrate diet

Tay 2014	Australia	RCT	115	22	<u>Mean difference (SD)</u> 6 mo: -10.6 (7.1) cm <u>Time x group</u> P=0.25	<u>Mean difference (SD)</u> 6 mo:-9.1 (6.4) cm	Energy-restricted low-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	+	+	+
Jakubowicz 2012	Israel	RCT	193	49	<u>Mean (SD)</u> 0 wks: 110.4 (3.2) cm 16 wks: 102.5 (4.3) cm 32 wks: 108.7 (3.6) cm Between groups at 16 wks: P=0.28 Between groups at 32 wks: P<0.001	<u>Mean (SD)</u> 0 wks: 110.7 (3.1) cm 16 wks: 103.3 (4.3) cm 32 wks: 96.4 (5.3) cm	Energy restricted low-carbohydrate breakfast (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate, protein-enriched breakfast (C)	+	-	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-5

Outcome variable: waist circumference change (cm)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, CI: confidence interval, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein, carb: carbohydrates.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				

3. Low-carbohydrate diet versus low-fat diet

Bazzano 2014	USA	RCT	148	28	<u>Mean difference (95% CI)</u> 6 mo: -5.9 (-7.1 to -4.7) cm 12 mo: -6.7 (-8.5 to -4.9) cm Between groups: 6 mo: p=0.024 12 mo: p=0.197	<u>Mean difference (95% CI)</u> 6 mo: -4.0 (-5.2 to -2.8) cm 12 mo: -5.0 (-6.8 to -3.2) cm	Low-carbohydrate diet (I) vs. Low-fat diet (C)	+	+	+
Rock 2014	USA	RCT	227	23	<u>Low-carbohydrate Mean (SD)</u> 0 mo: 121.3 (12.3) cm 6 mo: 111.8 (13.3) cm 12 mo: 112.3 (14.6) cm <u>Between intervention groups vs. control group</u> 0 mo: P=0.93 6 mo: P<0.001 12 mo: P=0.007	<u>Mean (SD)</u> 0 mo: 119.9 (11.9) cm 6 mo: 117.7 (13.1) cm 12 mo: 117.1 (13.0) cm	Energy-restricted high-fat, low-carbohydrate diet (I) vs. usual care (C)	+	+	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-5

Outcome variable: waist circumference change (cm)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, CI: confidence interval, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein, carb: carbohydrates.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				
Haufe 2012	Germany	RCT	170	55	<u>Mean (SD)</u> 0 mo: 101 (13) cm 6 mo: 95 (11) cm Diet x Time interaction (2-way) P=0.69	<u>Mean (SD)</u> 0 mo: 102 (12) cm 6 mo: 96 (11) cm	Energy restricted low-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted low-fat diet (C)	+	-	+
Wycherley 2012	Australia	RCT	120	52	<u>Mean (SD)</u> 0 mo: 111.4 (7.8) cm 12 mo: 98.8 (7.4) cm <u>Mean difference (SD)</u> -12.6 (6.4) cm <u>Baseline</u> P=0.30 <u>Time</u> P<0.01 <u>Time x group</u> P=0.62 <u>ITT</u> P=0.24	<u>Mean (SD)</u> 0 mo: 108.9 (10.9) cm 12 mo: 97.6 (9.5) cm <u>Mean difference (SD)</u> -11.3 (7.0) cm	Energy-restricted high-protein, low-fat diet (I) vs. Energy-restricted high-carbohydrate, low-fat diet (C)	+	-	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-5

Outcome variable: waist circumference change (cm)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, CI: confidence interval, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein, carb: carbohydrates.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				

6. Low-fat diet versus high-fat diet

de Jonge 2012	USA	RCT	811	166	<u>LF/AP (65% carb) Mean (SE)</u> 6 mo: -6.52 (0.46) cm 24 mo: -4.92 (0.61) cm <u>HF/AP (45% carb) Mean (SE)</u> 6 mo: -6.87 (0.46) cm 24 mo: -5.81 (0.65) cm <u>HF/HP (35% carb) Mean (SE)</u> 6 mo: -7.03 (0.46) cm 24 mo: -5.95 (0.62) cm Time: P<0.001 Between groups: P=0.22- P=0.99	<u>LF/HP (55% carb) Mean (SE)</u> 6 mo: -6.93 (0.46) cm 24 mo: -6.84 (0.63) cm	Low-fat, average protein, 65 E% carbohydrates (I) vs. High-fat, average protein, 45 E% carbohydrates (I) vs. High-fat, high-protein, 35 E% carbohydrates (I) vs. low-fat, high protein, 55 E% carbohydrates (C)	+	+	+
---------------	-----	-----	-----	-----	--	--	---	---	---	---

8. Palaeolithic diet versus Nordic Nutrition Recommendations diet

Mellberg, 2014	Sweden	RCT	70	21	<u>Mean difference</u> 0-6 mo: -11.1 cm Between groups: 6 mo: P=0.001	<u>Mean difference</u> 0-6 mo: -5.8 cm	Palaeolithic diet (I) vs. Nordic Nutrition Recommendation diet (C)	+	-	+
----------------	--------	-----	----	----	--	---	--	---	---	---

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-5

Outcome variable: waist circumference change (cm)

RCT: randomized controlled trial, I: intervention group, C: control group, SD: standard deviation, SEM: standard error of the mean, Δ: difference between baseline and time point, n.s.: not significant different, CI: confidence interval, BMI: body mass index, ITT: intention-to-treat, LF/AP: low-fat/ average protein, HF/AP: high-fat/ average protein, HF/HP: high-fat/high-protein, LF/HP: low-fat/high-protein, carb: carbohydrates.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts n=	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				

9. Intermittent versus continuous energy restriction										
Arguin 2012	Canada	RCT	25	3	<u>Mean difference (SD)</u> 12 mo: -6.9 (9.3) cm Time p<0.05 Between groups: p=0.48	<u>Mean difference (SD)</u> 12 mo: -2.7 (9.1) cm	Intermittent (I) vs. continuous (C) energy restriction	+	+	+
Harvie 2011	United Kingdom	RCT	107	18	<u>Mean (range)</u> 0 mo: 101.5 (97.8-105.2) cm 6 mo: 95.4 (91.3-99.5) cm Time: P<0.05, both groups Between groups at 6 mo: P=0.13	<u>Mean (range)</u> 0 mo: 102.5 (98.7-106.3) cm 6 mo: 98.6 (94.2-102.9) cm	Intermittent energy restriction (I) vs. continuous (C) energy restriction	+	+	+
Keogh 2014	Australia	RCT	75	39	<u>Mean (SD) difference</u> 12 mo: -2.9 (4.1) cm Time: P=0.024 Between groups: n.s.	<u>Mean (SD) difference</u> 12 mo: -1.7 (5.6) cm	Intermittent energy restriction (I) vs. continuous (C) energy restriction	-	+	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-6

Outcome variable: blood pressure change (mmHg)

Mo: months; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure, RCT: randomized controlled trial, mo: months, CI: confidence interval, I: intervention group, C: control group,

Δ: difference between baseline and time point, SD: standard deviation, SE: standard error of the mean, ITT: intention-to-treat.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Tay 2014	Australia	RCT	115	22	<u>Mean difference (SD) SBP</u> 6 mo: -11.0 (10.6) mmHg <u>Time x group</u> P=0.26 <u>Mean difference (SD) DBP</u> 6 mo: -8.2 (5.6) mmHg <u>Time x group</u> P=0.10	<u>Mean difference (SD) SBP</u> 6 mo: -8.7 (12.5) mmHg <u>Mean difference (SD) DBP</u> 6 mo: -6.4 (7.8) mmHg	Energy-restricted low-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	+	+	+
Bazzano 2014	USA	RCT	148	28	<u>Mean difference (95% CI) SBP</u> 6 mo: -2.9 (-4.5 to -1.3) mmHg 12 mo: -0.2 (-2.6 to 2.1) mmHg <u>Between groups SBP</u> 6 mo: p=0.54 12 mo: p=0.52 <u>Mean difference (95% CI) DBP</u> 6 mo: -1.7 (-2.8 to -0.5) mmHg 12 mo: -0.5 (-2.2 to 1.3) mmHg <u>Between groups DBP</u> 6 mo: p=0.177 12 mo: p=0.61	<u>Mean difference (95% CI) SBP</u> 6 mo: -2.2 (-3.8 to -0.6) mmHg 12 mo: -1.3 (-3.6 to 1.0) mmHg <u>Mean difference (95% CI) DBP</u> 6 mo: -0.5 (-1.7 to 0.6) mmHg 12 mo: 0.2 (-1.5 to 1.9) mmHg	Low-carbohydrate diet (I) vs. Low-fat diet (C)	+	+	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-6

Outcome variable: blood pressure change (mmHg)

Mo: months; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure, RCT: randomized controlled trial, mo: months, CI: confidence interval, I: intervention group, C: control group,

Δ: difference between baseline and time point, SD: standard deviation, SE: standard error of the mean, ITT: intention-to-treat.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Foraker 2014	USA	RCT	79	?	<u>Mean (SE) SBP</u> 0 mo: 120.8 (1.9) mmHg 12 mo: 118.8 (1.8) mmHg Time: P<0.01 No significant difference between groups. <u>Mean (SE) DBP</u> 0 mo: 72.7 (1.3) mmHg 12 mo: 73.2 (1.4) mmHg No significant difference between groups at any time-point.	<u>Mean (SE) SBP</u> 0 mo: 124.7 (1.8) mmHg 12 mo: 120.5 (1.7) mmHg <u>Mean (SE) DBP</u> 0 mo: 74.8 (1.2) mmHg 12 mo: 73.7 (1.7) mmHg	Low-carbohydrate diet (I) vs. low-fat diet (C)	+	-	+
Rock 2014	USA	RCT	227	23	<u>Low-carbohydrate Mean (SD) SBP</u> 0 mo: 131 (19) mmHg 6 mo: 125 (77) mmHg 12 mo: 127 (15) mmHg <u>Between intervention groups vs. control group SBP</u> 0 mo: P=0.66 6 mo: P=0.024 12 mo: P=0.72	<u>Mean (SD) SBP</u> 0 mo: 133 (15) mmHg 6 mo: 129 (16) mmHg 12 mo: 126 (14) mmHg	Energy-restricted low-fat, high-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted high-fat, low-carbohydrate diet (I) vs. usual care (C)	+	+	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-6

Outcome variable: blood pressure change (mmHg)

Mo: months; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure, RCT: randomized controlled trial, mo: months, CI: confidence interval, I: intervention group, C: control group,

Δ: difference between baseline and time point, SD: standard deviation, SE: standard error of the mean, ITT: intention-to-treat.

* + No problem ? Some problems - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				

					<u>Low-carbohydrate Mean (SD) DBP</u> 0 mo: 82 (12) mmHg 6 mo: 76 (11) mmHg 12 mo: 78 (11) mmHg <u>Between intervention groups vs. control group DBP</u> 0 mo: P=0.97 6 mo: P=0.006 12 mo: P=0.99	<u>Mean (SD) DBP</u> 0 mo: 83 (11) mmHg 6 mo: 82 (12) mmHg 12 mo: 78 (12) mmHg				
Soenen 2013	The Netherlands	RCT	80	8	<u>Mean (SD) SBP</u> 0 mo: 128 (15) mmHg 6 mo: 116 (14) mmHg Time 6 mo to 0 mo: P<0.01 (both I & C) <u>Treatment x time</u> 6 mo: P<0.01 <u>Mean (SD) DBP</u> 0 mo: 81 (9) mmHg 6 mo: 72 (9) mmHg Time 6 mo to 0 mo: P<0.01 (both I & C) <u>Treatment x time</u> 6 mo: n.s.	<u>Mean (SD) SBP</u> 0 mo: 129 (14) mmHg 6 mo: 117 (13) mmHg <u>Mean (SD) DBP</u> 0 mo: 81 (9) mmHg 6 mo: 74 (9) mmHg	Energy-restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted normal-protein diet (C)	+	+	-

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-6

Outcome variable: blood pressure change (mmHg)

Mo: months; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure, RCT: randomized controlled trial, mo: months, CI: confidence interval, I: intervention group, C: control group,

Δ: difference between baseline and time point, SD: standard deviation, SE: standard error of the mean, ITT: intention-to-treat.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Dalle Grave 2013	Italy	RCT	88	19	<u>Mean difference (SD) SBP</u> 6 mo: -7.5 (17.1) mmHg 12 mo: -10.3 (21.5) mmHg <u>Mean difference (SD) DBP</u> 6 mo: -4.2 (10.3) mmHg 12 mo: -6.4 (11.0) mmHg <u>SBP and DBP: No significant differences between groups at any time-point.</u>	<u>Mean difference (SD) SBP</u> 6 mo: -10.1 (18.9) mmHg 12 mo: -10.1 (19.1) mmHg <u>Mean difference (SD) DBP</u> 6 mo: -3.1 (9.2) mmHg 12 mo: -1.4 (9.9) mmHg	Energy-restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	+	-	+
Wycherley 2012	Australia	RCT	120	52	<u>Mean (SD) SBP</u> 0 mo: 133 (12) mmHg 12 mo: 122 (12) mmHg <u>Mean difference (SD) SBP -</u> 10 (10) mmHg <u>Baseline</u> P=0.24 <u>Time</u> P<0.001 <u>Time x group</u> P=0.73 <u>ITT</u> P=0.78	<u>Mean (SD) SBP</u> 0 mo: 137 (13) mmHg 12 mo: 127 (15) mmHg <u>Mean difference (SD) SBP</u> -10 (15) mmHg	Energy-restricted high-protein, low-fat diet (I) vs. Energy-restricted high-carbohydrate, low-fat diet (C)	+	-	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-6

Outcome variable: blood pressure change (mmHg)

Mo: months; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure, RCT: randomized controlled trial, mo: months, CI: confidence interval, I: intervention group, C: control group,

Δ: difference between baseline and time point, SD: standard deviation, SE: standard error of the mean, ITT: intention-to-treat.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
(Wycherley cont'd)					<u>Mean (SD) DBP</u> 0 mo: 83 (9) mmHg 12 mo: 74 (8) mmHg <u>Mean difference (SD) DBP</u> Δ -9 (7) mmHg <u>Baseline</u> P=0.55 <u>Time</u> P<0.001 <u>Time x group</u> P=0.18 <u>ITT</u> P=0.79	<u>Mean (SD) DBP</u> 0 mo: 85 (12) mmHg 12 mo: 74 (8) mmHg <u>Mean difference (SD) DBP</u> Δ -11 (11) mmHg				

Appendix 4-4-7 Outcome variable blood pressure – Low-carbohydrate diet versus isoenergetic weight loss diet

Abbreviations and symbols: RCT = randomized, controlled trial. NR = not reported. Δ= change between intervention and control group. CI = confidence interval.

Mo: months, SBP: Systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	

3. Low-carbohydrate diet versus low-fat diet							
Naude, 2014, South Africa, United Kingdom	RCT	1 (19)	3209	3-6 mo. 12-24 mo.	<u>SBP 3-6 mo.</u> Range: -9 to -1 mmHg (95% CI: -3.14 to 4.36) mmHg (4 trails) <u>SBP 12-24 mo.</u> Range: -9 to 2.2 mmHg (95% CI: -3.10 to 3.37) mmHg (4 trails)	<u>SBP 3-6 mo.</u> Range: -8 to -0.06 mmHg <u>SBP 12-24 mo.</u> Range: -11 to 3.7 mmHg	
					<u>DBP 3-6 mo.</u> Range: -4 to 2.24 mmHg (95% CI: -1.77 to 3.30) mmHg (4 trails) <u>DBP 12-24 mo.</u> Range: -5 to 0.21 mmHg (95% CI: -1.95 to 2.13) mmHg (4 trails)	<u>DBP 3-6 mo.</u> Range: -3 to 1.63 mmHg <u>DBP 12-24 mo.</u> Range: -6 to 2.5 mmHg	

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-8

Outcome variable: quality of life measures

Mo: months, RCT: randomized controlled trial, SD: standard deviation, SF-36: short-form-36, BDI: Beck's depression inventory.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				

3. Low-carbohydrate versus low-fat diet

Rock 2014	USA	RCT	227	23	<u>Mean (SD) BDI</u> 0 mo: 6 (5) 6 mo: 5 (7) 12 mo: 5 (7) <u>Between intervention groups vs. control group BDI</u> 0 mo: P=0.95 6 mo: P=0.009 12 mo: P=0.28 <u>Mean (SD) SF-36 Physical</u> 0 mo: 80 (15) 6 mo: 80 (19) 12 mo: 74 (20) <u>Between intervention groups vs. control group SF-36 Physical</u> 0 mo: P=0.70 6 mo: P=0.005 12 mo: P=0.52 <u>Mean (SD) SF-36 Mental</u> 0 mo: 79 (17) 6 mo: 79 (18) 12 mo: 74 (20) <u>Between intervention groups vs. control group SF-36 Mental</u> 0 mo: P=0.44 6 mo: P=0.049 12 mo: P=0.72	<u>Mean (SD) BDI</u> 0 mo: 7 (6) 6 mo: 7 (8) 12 mo: 6 (7) <u>Mean (SD) SF-36 Physical</u> 0 mo: 80 (15) 6 mo: 72 (22) 12 mo: 80 (16) <u>Mean (SD) SF-36 Mental</u> 0 mo: 82 (16) 6 mo: 80 (17) 12 mo: 80 (18)	Energy-restricted low-fat, high-carbohydrate diet (I) vs. energy-restricted high-fat, low-carbohydrate diet (I) vs. usual care (C)	-	+	+
-----------	-----	-----	-----	----	--	--	--	---	---	---

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-8

Outcome variable: quality of life measures

Mo: months, RCT: randomized controlled trial, SD: standard deviation, SF-36: short-form-36, BDI: Beck's depression inventory.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations*	Precision*
					Intervention	Control				
Lutze 2013	Australia	RCT	118	54	<u>SF-36 Mental Health Summary Mean (SEM)</u> <u>Vitality</u> 0 mo: 59.65 (2.66) 12 mo: 70.70 (2.64) <u>Social functioning</u> 0 mo: 88.18 (2.60) 12 mo: 91.91 (2.39) <u>Role emotional</u> 0 mo: 86.58 (3.63) 12 mo: 93.81 (3.97) <u>Mental Health</u> 0 mo: 75.18 (2.06) 12 mo: 80.09 (2.07) Time: All variables in both I and C: P<0.01 except social functioning (P=0.073) and role emotional (P=0.090) Between groups: in all comparisons at all time-points, n:s.	<u>SF-36 Mental Health Summary Mean (SEM)</u> <u>Vitality</u> 0 mo: 61.34 (2.58) 12 mo: 73.81 (2.48) <u>Social functioning</u> 0 mo: 88.06 (2.51) 12 mo: 92.23 (2.24) <u>Role emotional</u> 0 mo: 91.41 (3.53) 12 mo: 94.12 (3.70) <u>Mental Health</u> 0 mo: 77.51 (2.00) 12 mo: 80.52 (2.68)	Energy-restricted high-protein diet (I) vs. energy-restricted high-carbohydrate diet (C)	+	-	+

Project: Non-surgical treatment of obesity: Diet

Appendix 4-4-8

Outcome variable: quality of life measures

Mo: months, RCT: randomized controlled trial, SD: standard deviation, SF-36: short-form-36, BDI: Beck's depression inventory.

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With draws - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
(Lutze cont'd)					<u>SF-36 Physical Health Summary Mean (SEM)</u> Physical function 0 mo: 77.99 (2.44) 12 mo: 92.85 (1.90) Role physical 0 mo: 85.51 (3.86) 12 mo: 89.94 (4.02) Bodily pain 0 mo: 76.13 (2.97) 12 mo: 81.88 (3.80) General health 0 mo: 64.54 (1.63) 12 mo: 70.08 (1.57) Time: All variables in both I and C: P<0.01 Between groups: in all comparisons at all time-points, n.s.	<u>SF-36 Physical Health Summary Mean (SEM)</u> Physical function 0 mo: 80.14 (2.37) 12 mo: 91.03 (1.79) Role physical 0 mo: 82.37 (3.75) 12 mo: 93.48 (3.78) Bodily pain 0 mo: 79.24 (2.72) 12 mo: 81.63 (3.58) General health 0 mo: 65.72 (1.58) 12 mo: 69.68 (1.48)				

Appendix 2 Included studies
 Appendix 3 Excluded studies
 Appendix 4 Outcome tables

Mobile Webb	100
Appendix 2 5-1 Included studies Mobile webb - AMSTAR	101
Appendix 2 5-2 - Included studies Mobile Webb –SR, RCT	102
Appendix 3 5-1 Excluded articles - Mobil webb- RCT	107
Appendix 3 5-2 Excluded articles - Mobil webb -SR	108
Appendix 4 5-1 Weight change –Mobile Webb - SR	109
Appendix 4 5-2 Weight maintenance – Mobile Webb - RCT.	113
Appendix 4 5-3 Weight change, weight maintenance –Mobile Webb	115
Appendix 4 5-4 Blood pressure –Mobile Webb - RCT	121
Appendix 4 5-5 Quality of Life –Mobile Webb	122

Appendix 2 5-1 Included studies Mobile webb - AMSTAR

Author, Year, Country	A priori design	Two independent data extractors	At least two databases	"Grey literature" included	List of included studies	Characteristics of included studies provided	Assessment of scientific quality of included studies	Conclusions based on the scientific quality of included studies	Appropriate method to combine findings of studies	Assessment of the likelihood of publication bias	Statement of conflict of interest	OVERALL QUALITY OF THE SYSTEMATIC REVIEW
Baciagalupo, 2013 England	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Average
Coons, 2012 USA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	Average/low
Kodama, 2012 Japan	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Average/High
Levine, 2014 USA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Average
Lyswinski, 2014 UK	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Average/High
Neve 2010 Australia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Average
Reed, 2012 USA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Average /High
Siopis, 2014 Australia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Average
Weinstein, 2006 USA	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	Low
Wieland 2012 USA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	High

Appendix 2 5-2 - Included studies Mobile Webb –SR, RCT

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables
Baciagalupo, 2013, UK	Systematic review	October 2011	Mobile technologies (I) vs. usual care (C)	584 (7 studies)	≥25	9 to 52 Weeks	Narrative synthesis of weight loss due to severe qualitative biases
Coons, 2012, USA	Systematic review	September 2011	Weight loss program + internet-based behavioural/ self-monitoring/ face-to-face groups (I) vs. usual care or other non-interactive intervention (C)	3278 (13 studies)	Approx. 23-45	3 to 12 months	Weight loss, Weight maintenance: insufficient data.
Kodama, 2012, Japan	Systematic review	April 2, 2011	Web-user for weight loss or weight maintenance and/or counselling via internet (I) vs. usual care or other non-interactive intervention (C)	8697 (23 studies)	25.6-35.7 32±3 kg/m ² across studies	3 to 30 months	Weight loss: 18 studies Weight maintenance: 5 studies
Levine, 2014, USA	Systematic review	March 2014	Internet, computer or mobile vs usual care	6786 (16 studies)	Mean BMI:29-37	3-36 months	Weight loss

Appendix 2 5-2 - Included studies Mobile Webb –SR, RCT

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables
Lyswinski, 2014, UK	Systematic review	May 2013	Mobile devices vs standard care or non-mobile devices	1909 (17 studies)	BMI>25 (mean 25-50)	4-24 weeks	Weight loss
Neve, 2010 Australia	Systematic review	April 2008	Web-based intervention for weight loss (I) vs. control (C)	5700 (17 studies)	≥25	6 weeks to 24 months	Weight loss (12 studies) Weight maintenance (5 studies)
Reed, 2012, USA	Systematic review	June 2010	Computer-based education or support to reduce weight or BMI (I) vs. non-computer-based intervention to reduce weight or BMI (C)	1831 (11 studier)	29.1±5.0-36.0±6.5	2 to 12 months	Weight loss
Siopis, 2014, Australia	Systematic review	October 2013	Short message service (SMS) aiming for weight loss or prevention of weight gain (I) vs. usual care or other non-interactive intervention (C)	1574 (9 in adults) 689 (4 in children)	Adults: 25-35 Children: BMI-SDS: 2.59 (1 study), 2.62 (1 study) BMI: 22.6±4.6 (1 study) BMI: 30.8±4.2 (1 study)	8 weeks to 24 months	Changes in: weight, BMI, waist circumference, % body fat Before and after studies in weight management (treatment and prevention)

Appendix 2 5-2 - Included studies Mobile Webb –SR, RCT

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables
Weinstein, 2006, USA	Systematic review	June 2005	Internet, Internet with e-counseling vs usual care	373 (5 studies)	BMI>25	6-12 months	Weight change, weight maintenance
Wieland, 2012, USA	Systematic review	May 2011	Interactive computer-based weight loss or weight maintenance program (success-factors from NWCR) (I) vs. usual care or other non-interactive intervention (C)	4140 (18 studies): participants. 2537 (14 studies) effectiveness of I on weight loss 1603 (4 studies) on weight maintenance	≥25	10 weeks to 12 months	Changes in weight, BMI Weight maintenance
Appel, 2011, USA	RCT		I-1: phone, website and mail I-2:in-person support C. brochures, recommended websites	415	Mean BMI:36.6	6 and 24 months	Weight reduction, BMI change
Archer 2012, USA	RCT		I-1:group weight loss education I-2:multicensor armband I-3: combination	197	Mean BMI:33.3	9 months	Weight reduction
Dekkers, 2011, Netherlands	RCT		I-1:phone I-2:email C:usual care	276	BMI>30	6 and 24 months	Weight reduction

Appendix 2 5-2 - Included studies Mobile Webb –SR, RCT

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables
Krukowski, 2011, USA	RCT		Internet vs In-person	323	Mean BMI 35.8	6 months	Weight reduction, BMI
Luley, 2011, Germany	RCT		Telemonitoring vs standard care	68	BMI>25 and Type 2 diabetes	6 months	Weight reduction, BMI
Morgan, 2011, Australia	RCT		Internet vs control (information only)	65	BMI:30.6	12 months	Weight reduction, BMI
Morgan, 2013, Australia	RCT		Resources (selfhelp, exercise and diet), resources+web vs waiting list	159	BMI>25	6 months	Weight reduction, Quality of life
Pellegrini, 2012, USA	RCT		Standard care+technology, technology vs standard care	51	BMI:33.7	6 months	Weight reduction
Radcliff, 2012, USA	RCT		Telephone counselling, face-to-face vs control (mail)	234	BMI>30	19 months	Weight reduction, weight maintenance (6 months diet program, then rct for 12 months)
Sherwood, 2013, USA	RCT		Guided vs selfdirected	419	BMI>28	6 and 24 months	Weight maintenance, patients with >=10% weight loss were randomized
Shuger, 2011, USA	RCT		Groupbased, Armband, groupbased+armband	197	BMI:25-45	9 months	Weight reduction

Appendix 2 5-2 - Included studies Mobile Webb –SR, RCT

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m²	Time of follow-up	Outcome variables
Steinberg, 2013, USA	RCT		Smart scales+email vs control	91	BMI:25-40	6 months	Weight reduction
Sullivan, 2013, USA	RCT		Web-based virtual reality vs face-to-face	20	BMI>25	6 months	Weight reduction
Thomas, 2011, UK	RCT		Email vs Non-contact	55	BMI>30	6 months	Weight maintenance, patients who had lost >=5% were randomized
Wachsberg, 2014, USA	RCT		Telephone vs control	176	BMI:30-50	6 months	Weight reduction
Van Vier, 2011, Netherlands	RCT		Phone, internet vs control	1388	BMI>25	6 and 24 months	Weight reduction

Appendix 3 5-1 Excluded articles - RCT -Mobil webb

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Allen, 2013	Small, pilot trial
Batch, 2014	Only protocol, no results
Burke, 2011	Included in SR (Lyswinski 2014)
Burke, 2012	Included in SR (Lyswinski 2014)
Carnie, 2013	Afroamerican 57%
Carter, 2013	Included in SR (Lyswinski 2014)
Castelnuovo, 2011	Interimanalysis
Chung, 2014	Only 12 weeks
Conroy, 2011	Included in SR (Lyswinski 2014)
Gray, 2013	Wrong intervention (football clubs)
Harvey-Berino, 2011	Wrong outcome
Jerome, 2014	Wrong outcome, not original publication, original publication Appel 2011 included (from refflist)
Kraschnewski, 2011	12 weeks only
Krukowski, 2013	Wrong outcome
Napolitano, 2013	Only 8 weeks
O'Brien, 2014	12 weeks only
Shapiro, 2012	Included in SR (Lyswinski 2014)
Ströbl, 2013	Outcome: SES=standardized effective size. No absolute weights
Turner-McGrievy, 2013a	Included in Lyswinski (SR)
Turner-McGrievy, 2013b	Subanalysis, wrong outcome
Winett, 2011	No comparison between groups for obese persons

Appendix 3-5-2. Excluded articles – SR - Mobil webb

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Fjeldsoe, 2009	Wrong outcome, only six out of 14 is RCT, the rest is before/after. No meta-analysis outcomes were stop smoking and physical activity
Manzoni, 2011	Outcome weight change strange presentation ,Hedges g, no meta-analysis and several articles found in Neve, 2010
Stephens, 2013	Wrong outcome, feasibility

Appendix 4 5-1 Weight change –Mobile Webb - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	
Bacigalupo, 2013, UK	RCT	7	584	9 to 52 weeks	<u>Absolute weight change</u> (reduction): -3.9 to -6.3 kg vs -0.5 to -1.7 Difference (range): -2.0 to -4.5		No meta-analysis, BMI cut off >25 (2/7>30) BMI- mean:6/7>30
Coons, 2012, USA	RCT	13	3278	12-52 weeks	Weight:6 trials pos effect, 5 no effect. <u>Absolute weight change</u> (reduction) (6 trials):-4.0 to-1.6 kg vs +0.28 to-0.7 kg. Difference (range): -4.3 to-0.9 kg <u>BMI change</u> :- 1.7 to -0.74 reduction vs -0.9 to 0.13		No meta-.analysis, BMI cut off:>25, 10/13 mean BMI>30
Kodama, 2012, Japan	RCT	23	8697	3-30 months	Web-based program vs obesity treatment program or in-person: difference: <u>Mean difference in weight change (95%CI)</u> -0.68 (-1.29 to -0.08) kg <u>3 trials >BMI 30</u> -0.18 (-2.25 to 1.88) kg		Meta-analysis BMI (20/23) cut off>25, mean BMI:32 Reduction intervention vs control
Levine, 2014, US	RCT	16	6786	3-36 months	<u>Absolute weight change</u> (reduction): -0.08 to -5.4 kg vs 1.2 to -3.7 kg		No meta-analysis, mean BMI: 29-37

Appendix 4 5-1 Weight change –Mobile Webb - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	
Lyswinski, 2014, UK	RCT	17	1909	4-24 weeks	Web-based vs control <u>Mean difference in weight change (95%CI)</u> -0.43 (-0.25 to -0.61) kg		Meat-analysis, BMI>25 (mean 25-50)
Neve, 2010, Australia	RCT	17	5700	6-104 weeks	Web-based vs control/min intervention: No effect Enhanced web-based programmes vs web-based with education : <u>Weighted mean difference (95%CI)</u> -2.24 (-1.27 to -3.21) kg		Meta-analysis, BMI cut off>25
Reed, 2012, USA	RCT	11	1831	10-52 weeks	Addition of computer to standard care: <u>Weight. Weighted mean difference (95%CI)</u> -1.48 (-2.52 to -0.43) Long-term (>6 months). -1.08 (-2.5 to 0.34) NS Substitution of computer: No effect <u>BMI: Weighted mean difference (95%CI)</u> -0.43 (-0.83 to -0.03) kg Substitution of computer:0.44 (1.15 to 2.03) NS		Meta-analysis, BMI>25, 8/11 mean BMI>30

Appendix 4 5-1 Weight change –Mobile Webb - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	
Siopsis, 2014, Australia	Total RCT (+ps-rct+before-after)	6 (5/6 rct)	1574	2-24 months	Text messages vs no intervention/ standard health <u>Mean weight change (95% CI) (intervention):</u> -2.56 (-3.46 to -1.65) reduction <u>Mean weight change (95% CI) (control)</u> -0.37 (-1.22 to 0.48) kg change <u>Weighted mean difference (95% CI)</u> -1.53 (-2.42 to -0.65) kg		Meta-analysis, Mean BMI>25
Weinstein, 2006, USA	RCT	5	373	6-12 months	Weight change (mean, SD): Internet: -1.7 +-2.7 kg to -2.2+-2.6 kg Internet with e-counselling: -3.3+-4.1 kg to -4.4 +- 6.2 kg Usual care:0.21 to 1.0 +-3.3 kg		No meta-analysis BMI>25
Wieland, 2012, USA (Cochrane)	RCT	14	2537	10 -52 weeks	Computer-based vs minimal/no intervention: <u>Weight: Mean difference (95% CI):</u> 3 months:- 2.52 (-3.44 to - 1.60) 6 months:-1.52 (-2.13 to -0.90) 12 months:-1.13 (-2.5 to 0.31) Computer-based vs in-person treatment::NS <u>BMI: Mean difference (95% CI)</u> 3-4 months:-0.99 (-1.36 to - 0.61) 6- 7 months:-0.68 (-0.92 to - 0.45) 12 months: -0.40 (-0.93 to 0.13) Computer vs in-person intervention: <u>Weight: Mean difference (95% CI)</u> 6 months:-0.20 (-1.01 to 1.41) kg		Meta-analysis, BMI cut off:25

Appendix 4 5-1 Weight change –Mobile Webb - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	

Appendix 4 5-2 Weight maintenance – Mobile Webb - RCT.

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	
Coons, 2012, USA	RCT	1	55	6 months	Weight loss maintenance , mean, (sd) I:- 9.6 (10.9) kg vs C:-7.8 (5.9) kg, NS		No meta-.analysis, BMI cut off:>25,
Kodama, 2012, Japan	RCT	5		12-30 months	Web-based program vs selfmonitoring, personal instructions or material: <u>Mean difference (95% CI)</u> -0.68 (0.50, -0.85)		Meta-analysis, BMI cut off>25, mean BMI:32 Favors web (ns)
Neve, 2010, Australia	RCT	2	409	22 weeks -24 months	Web-based vs control/min intervention: <u>Weighted mean difference (95% CI):</u> -0.30 (-0.34, -0.26), p<0.0001		Meta-analysis, BMI cut off>25 1. Web vs min intervention. Favors web 2. Web vs face-to-face. NS.
Neve, 2010, Australia	RCT	3	1603		Web-based vs face-to-face: <u>Weighted mean difference (95% CI):</u> 1.80 (-1.18, 4.79), p=0.24		
Weinstein 2006, USA	RCT	3	421	22 weeks-12 months	Internet: -5.7 to -7.6 kg Frequent in-person: -5.1 to -10.4 kg Minimal in-person:-5.5 to -10.4 kg Sustained weight loss at 18 months follow up (from baseline) p=0.05 (1 study) NS-one study between groups (no control)		Mean BMI>30 No meta-analysis rct after 6 months weight loss

Appendix 4 5-2 Weight maintenance – Mobile Webb - RCT.

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	
Wieland, 2012, USA (Cochrane)	RCT	4	1603	6-24 months	Computer-based vs minimal/no intervention: <u>Mean difference (95% CI):</u> 6 months:- 0.7 (-1.17,- 0.23) 12 months:-0.78 (-1.38, -0.17) 24 months:-0.90 (-1.78, -0.02)	Computer vs infrequent in-person support <u>Mean difference (95% CI)</u> 6 months:0.54 (-0.53, 1.62) 12 months: 1.56 (-0.12, 3.23) 24 months: 1.10 (0.27, 1.93)	Meta-analysis, BMI cut off:25 Favors web Favors in person

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4-5-3 Weight change, weight maintenance –Mobile Webb

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Appel, 2011	USA	RCT	415	23	<u>Weight reduction (mean SE) at 6 months:</u> I-1: -6.1 (0.5) kg I-2: -5.8 (0.6) kg <u>Weight reduction mean SE) at 24 months:</u> I-1: -4.6 (0.7) kg I-2: -5.1 (0.8) kg p<0.001 both interventions vs control. <u>BMI reduction (mean, SE) at 6 months</u> I-1: -2.1 (0.2) I-2: -2.0 (0.2) <u>BMI reduction at 24 months:</u> I-1:-1.7(0.3) I-2: -1.7 (0.3)	<u>Weight reduction (mean SE) at 6 months:</u> -1.4 (0.4) kg <u>Weight reduction mean SE) at 24 months:</u> C: -0.8 (0.6) kg <u>Net weight change (95% CI) at 24 months:</u> I-1 vs C: -3.8 kg (-5.7 to -1.9) p<0.001 I-2 vs C:-4.3 kg (-6.3 to -2.3) p<0.001 <u>BMI reduction (mean, SE) at 6 months</u> C:-0.5 (0.1) <u>BMI reduction at 24 months:</u> C: -0.4 (0.2) <u>Absolute BMI-change:</u> I-1 vs C: -1.6 (-2.0 to -1.1), p<0.001 I-2 vs C: -2.6 (-4.0 to -1.2), p<0.001	I-1: phone, website and email I-2:in-person support C:broschures, recommended website Mean BMI: 36.6 Obese adult with at least one cardiovascular risk factor	+	+	+

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4-5-3 Weight change, weight maintenance –Mobile Webb

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Archer, 2012	USA	RCT	197		Weight reduction at 9 months: I-1:-1.86 kg I-2: -3.55 kg I-3: -6.59 kg	Weight reduction at 9 months: Control:No change All p<0.05 vs control	Mean BMI: 33.3 I-1: group weight loss education I-2: multicensor armband I-3:combination Not original publication	+	+	+
Dekkers, 2011	The Nether-lands	RCT	276	6 months: 63 24 months: 135	Weight change vs control (95% CI) at 6 months: I-1 vs C: -0.7 (-2.7 to 1.2) kg I-2 vs C: -1.0 (-2.9 to 0.9) kg 24 months: I-1 vs C:-0.3 (-2.6 to 2.0) kg I-2 vs C: -2.1 (-4.4 to 0.2) kg	NS.	BMI>30 I-1: phone I-2: email C: usual care	+	-	+
Krukowski, 2011	USA	RCT	323	20	Internet, 6 months <u>Weight reduction (mean, SD):-5.5 +-5.6 kg</u> <u>BMI change (mean, 95% CI):</u> -1.98 (-2.28 to -1.68)	In person, 6 months <u>Weight reduction (mean, SD):</u> -8.0+-6.1 ₂ <u>In person vs internet p<0.01</u> <u>BMI change (mean, 95% CI):</u> -2.8 (-3.15 to -2.45) <u>Difference in person vs internet:</u> -0.81 (-0.37 to -1.24)	BMI:35.8 (mean) Not original publication	+	?	+

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4-5-3 Weight change, weight maintenance –Mobile Webb

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Luley, 2011	Germany	RCT	68	2	6 months, <u>Weight reduction (mean, SD):-11.8+-7.6 kg</u> <u>BMI reduction (mean, SD):-4.1 +- 2.6</u>	<u>Weight reduction (mean, SD):</u> --0.3+-2.9 kg <u>P<0.0001</u> <u>BMI reduction (mean, SD):-0.1 +-1.0, p<0.0001</u>	Telemonitoring diet vs standard care BMI:>25 and Type 2 Diabetes	+	+	?
Morgan , 2011	Australia	RCT	65		12 months, <u>mean weight change (95%CI)</u> Internet: -5.3 (-7.5 to -0.7) kg <u>12 months mean BMI change (95%CI):</u> Internet:-1.7 (-2.4 to -1.0)	12 months, <u>mean weight change (95% CI)</u> Control:-3.1 (-5.4 to -0.7) kg Mean difference between groups: -2-2(-5.5 to 1.05), ns <u>12 months mean BMI change (95%CI):</u> Control:-0.9 (-1.7 to -0.2) Mean difference between groups: -0.7 (-1.7 to 0.3) ns	Mean BMI:30.6 I: Internet Control: Information only	+	+	+
Morgan 2013	Australia	RCT	159	19%	6 months, <u>mean weight change (95%CI)</u> Resources:-3.7 (--4.9 to -2.5) kg Resources+web (online): -4.7 (-6.1 to -3.2) kg	6 months, <u>mean weight change (95%CI)</u> Waiting-list::-0.5 (-1.4 to 0.4) P<0.001 control vs both interventions Mean differences: Resources: vs control: 3.2 (1.5 to 4.9) Online vs control: 4.2 (2.5 to 5.9)	Resources(selfhelp, exercise and diet) BMI>25	+	+	+

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4-5-3 Weight change, weight maintenance –Mobile Webb

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
(Morgan, cont'd)					BMI Resources: -1.2 (-1.6 to -0.8) Online: -1.5 (-1.9 to -1.0)	BMI Control: -0.1 (-0.4 to 0.1) P<0.0001 Mean difference. Resources vs control: 1.0 (0.5 to 1.6) Online vs control: 1.3 (0.8 to 1.9) P<0.001				
Pellegrini, 2012	USA	RCT	51	23.5%	6 months, <u>Weight reduction (mean, sd)</u> Standard care+technology: -8.8 +-5.0kg Technology:-5.8+-6.6kg	6 months, <u>Weight reduction (mean, sd)</u> Standard care:-3.7+-5.7 kg NS intervention vs standard care	BMI: 33.7 (mean)	+	-	-
Radcliff, 2012	USA	RCT	234	19	12 months, <u>Weight reduction (mean, sd)</u> since baseline (0-18 months) I-1:-8.2+-8.4 kg I-2: -9.0+-8.8 kg Weight maintenance (regain 12 months, months 6-18): mean, SD I-1:1.3 (5.5) kg I-2:1.1 (06.0) kg	12 months, <u>Weight reduction (mean, sd)</u> <u>Control: -6.9+-7.8 kg</u> <u>NS</u> Weight maintenance (regain 12 months): mean, SE <u>C: 3.4 (6.0) kg</u> <u>p<0.03, p<0.02</u>	BMI>30 I-1: telephone counseling I-2:face-to-face Control:mail 6 months diet program, then rct for 12 months	+	+	+
Sherwood, 2013	USA	RCT	419	7% at 6 months 13% at 24 months	Weight maintenance <u>mean weight regain (sd)</u> : Guided: 6 months:0.0 (10.4) lb 24 months: 6.8 (17.4) lb	Self-directed. 6 months: 1.1 (10.2) lb 24 months (10.5 (16.8) lb P<0.05	>=10% body weight reduction were randomized, measured in lb	+	+	+

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4-5-3 Weight change, weight maintenance –Mobile Webb

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Shuger, 2011	USA	RCT	197	38%	9 months <u>Weight reduction (mean, sd)</u> Group-based:- 1.86 kg Armband:-3.55 kg Groupbased+armband:-6.59 kg	Standard care:-0.89 kg GWB+armband vs sc: p<0.04	BMI: 25-45	+	-	-
Steinberg, 2013	USA	RCT	91	4	6 months, <u>mean weight change (95%CI)</u> <u>Smart scales+email:</u> <u>-6.55% (-7.7 to -5.4)</u>	Control: -0.35% (-1.5 to 0.79) P<0.001	BMI 25-40	+	+	-
Sullivan, 2013	USA	RCT	20		6 months: Web-based virtual reality: <u>Weight reduction:</u> -14%	Face-to-face: -9%	BMI>25	+	-	-
Thomas, 2011	UK	RCT	55	6	Weight loss before enter the study:-11.6 (7.9) kg Weight maintenance, 6 months, <u>median weight reduction (IQR):</u> <u>E-mail:</u> <u>-9.6 kg (10.9)</u>	Weight loss before enter the study:-10.1 (8.1) kg Non-contact group: -7.8 kg (5.9), p<0.05	BMI>30 Patients who had lost >=5% weight were randomized to weekly email/personal email or non contact group IQR=interquartile range	+	+	+
Wachsberg, 2014	USA	RCT	176	37	6 months, <u>Weight reduction (mean, sd)</u> Telephone: -1.08 (4.33) kg	Control: -1.35 (3.65) kg NS	Postdischarge telephone vs Control (no telephone) BMI. 30-50	+	-	+

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4-5-3 Weight change, weight maintenance –Mobile Webb

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Van Vier, 2011	The Netherlands	RCT	1388	630	<u>Weight reduction (mean, sd)</u> 6 months Phone:-2.7 (13.0) Internet: -1.75 (13.7) 24 months: Phone:-1.4 (13.3) Internet:-1.5 (13.9)	<u>Weight reduction (mean, sd)</u> 6 months Control:-1.2 (12.4) 24 months:-1.1 (12.9) p<0.05 at 6 months, NS at 24 months	BMI>25	+	-	+

Appendix 4 5-4 Blood pressure –Mobile Webb - RCT

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	
Coons, 2012, USA	RCT	3	286	52 weeks	SBT: I:-11 to -4 mm vs C: -6 to -1 mm. Significant diff in 2/3 studies DBT: NS in three studies		No meta-analysis, BMI cut off:>25

Appendix 4 5-5 Quality of Life –Mobile Webb

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Morgan, 2013	Australia	RCT	159	19%	6 months, <u>mean change (95% CI):</u> SF-12, mental score Resources:1.1 (-0.9 to 3.1) Online:2.0(-0.2 to 4.3) SF-12 physical score Resources: 2.5 (0.5 to 4.6) Online:1.9 (0.2 to 3.6)	Control SF-12, mental score 1.6 (-0.1 to 3.3) NS SF-12 physical score -2.1 (-4.7 to 0.4) Both interventions vs control p<0.01	BMI>25	+	+	+

Appendix 2 Included studies
 Appendix 3 Excluded studies
 Appendix 4 Outcome tables

Combination therapy	123
Appendix 2 6-1 Included studies Combination – AMSTAR	124
Appendix 2 6-2 Included studies –Combination - SR	125
Appendix 2 6-3 – Included studies- Combination - RCT	127
Appendix 3 6-1 Excluded articles - Combination therapy -SR	131
Appendix 3 6-2 Excluded articles – Combination – SR	134
Appendix 4 6-1 Weight BMI - Combination therapy - SR	135
Appendix 4 6-2 Weight BMI - Combination –RCT	139
Appendix 4 6-3 Waist circumference –Combination - RCT	143
Appendix 4 6-4 Mortality - Combination therapy – RCT	144
Appendix 4 6-5 Cardiovascular disease - Combination therapy -RCT	145
Appendix 4 6-6 Glucose - Combination therapy - SR	146
Appendix 4 6-7 Diabetes mellitus - Combination therapy - RCT	148
Appendix 4 6-8 Blood pressure – Combination therapy - SR	152
Appendix 4 6-9 Blood pressure - Combination therapy - RCT	154
Appendix 4 6-10 Obstructive sleep apnea - Combination therapy - RCT	156
Appendix 4 6-11 Quality of life, depression - Combination therapy - RCT	157
Appendix 4 6-12 Medication use - Combination therapy - RCT	158
Appendix 4-6-13 Weight maintenance - Combination therapy - SR	159

Appendix 2 6-1 Included studies Combination – AMSTAR

Author, Year, Country	1. A priori design	2. Two independent data extractors	3. At least two databases	4. "Grey literature" included	5. List of included studies	6. Charact of included studies provided	7. Assessment of scientific quality of included studies	8. Conclusions based on the scientific quality of included studies	9. Appropriate method to combine findings of studies	10. Assessment of the likelihood of publication bias	11. Statement of conflict of interest	OVERALL QUALITY OF THE SYSTEMATIC REVIEW
Avenell, 2004a, United Kingdom	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Avenell, 2004b, United Kingdom	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Dombrowski 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Galani, 2007, Switzerland	Yes	Can't answer	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Moderate
Loveman 2011	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	HIGH
Kouvelioti 2014	YES	Can't answer	YES	No	YES	YES	YES	YES	No	No	YES	Low
Miller 2013	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES	YES	MODERATE
Norris 2004	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	NO	HIGH
Norris 2005b	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	NO	HIGH
Witham 2010	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	HIGH
Wu 2009	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	NO	YES	YES	YES	MODERATE

Appendix 2 6-2 Included studies –Combination - SR

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables
Avenell 2004a, UK Parts also presented in Avenell 2004b UK	A. Systematic review. 84 RCT. B. Systematic epidemiological review. 37 studies (prospective cohort studies, RCT's and non-RCT's). (Health Technology Assessment report)	June 2001	A. 1. Orlistat + diet vs placebo + diet. 2. Diet + exercise vs control. 3. Diet + behaviour therapy vs control. 4. Diet + behaviour therapy + exercise vs control 5. Diet + exercise vs diet. 6. Diet + behaviour therapy vs diet. 7. Diet + behaviour therapy + exercise vs diet + behaviour therapy. B. Systematic epidemiological review. Diet and exercise.	Reported separately for the different interventions and variables. Total number not reported.	Mean or medium BMI \geq 28 kg/m ²	A. \geq 52 weeks (calculated as mean or medium follow up time) B. \geq 2 years	A. Weight change, fP-Glucose, HbA1c, blood pressure B. Risk of developing diabetes mellitus. (Several other variables studied, data however difficult to extract due to mixes between surgical and non-surgical intervention, and studies without any intervention.)
Dombrowski 2014 UK	Systematic review 45 RCT	Jan 2014	Behavioural interventions focusing on both food intake and physical activity or Orlistat combined with behavioural intervention compared with controls (no intervention, placebo, standard care)	7788	Mean BMI \geq 30 kg/m ² and lost \geq 5% of body weight before maintenance treatment	12 months	Weight maintenance at 12 months
Galani, 2007, Switzerland	Systematic review 17 RCT	2005	Lifestyle intervention (dietary counseling and physical exercise, sometimes combined with behavioural modification techniques) vs. standard care.	8013	BMI \geq 30 kg/m ²	1-3 years	Body weight, BMI, waist circumference, blood pressure, fP-Glucose, 2 hour P-Glucose, HbA1c
Loveman, E 2011	RCT	December 2009	Diet, behavioral therapy and exercise	4169	Mixed BMI (Some studies BMI > 30 and some < 30)	18-54 months	Weight loss

Appendix 2 6-2 Included studies –Combination - SR

Author, Year, Country	Study design	Final date of literature search	Study groups Intervention vs Control	Number of patients	BMI Kg/m ²	Time of follow-up	Outcome variables
Kouvelioti 2014	RCT	July 2012	Diet and exercise	1421	BMI >25 or >30	12-37 months	Weight loss and weight loss maintenance
Miller, C. T. 2013	RCT	May 2013	Diet and exercise	812	Included if mean BMI>30 is enough	3-12 months	Weight loss
Norris, S. L 2004, Norris S.L. 2005a	RCT	August 2003	Diet, physical activity or behavioral intervention	4659	Included if mean BMI is enough	1-5 years	Weight loss, HbA1c
Witham 2010	RCT	December 2008	Diet, physical activity or behavioral intervention	1957	BMI ≥30 kg/m ² , age ≥ 60 years	1-3.2 years	Weight, BMI, blood lipids, fasting glucose, HbA1c and blood pressure; deaths, hospitalizations, morbidity, quality of life, measures of physical function and exercise capacity, and dropouts
Wu 2009	RCT	June 2007	Diet and exercise vs diet only	1580	Age > 18 years,; exercise etc in combination with weight, BMI, weight loss	3 months – 6 years	Weight change

Appendix 2 6-3 – Included studies- Combination - RCT

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years)	Men (%)	Outcome variables
Abed 2013 Australia	RCT	1.25 (median)	Physician led weight loss program (diet + exercise) vs self-directed general lifestyle advice (diet + exercise)	150	60	68	Weight, waist circumference, BMI, glucose, s-insulin, blood pressure (main outcome variable atrial fibrillation)
Anderson 2014 UK	RCT	1	Lifestyle counseling (diet + exercise; motivational interviewing) vs weight loss booklet	329	64	74	Weight change, waist circumference, blood pressure, glucose metabolism variables
Beavers 2014a USA	RCT	1.5	Physical activity + dietary weight loss vs Physical activity only vs Successful aging education (active control arm with group education on health topics)	288	67	33	Weight change
Bouchonville 2014 USA	RCT	1	Diet vs Exercise vs Diet + Exercise vs Control	107	70	37	Insulin Sensitivity Index, HOMA, blood pressure

Appendix 2 6-3 – Included studies- Combination - RCT

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years)	Men (%)	Outcome variables
Damschroder 2014 USA	RCT	1	1. Aspiring to lifelong health weight loss program delivered individually over the phone (ASPIRE-phone). 2. Aspiring to lifelong health weight loss program delivered in person in group sessions (ASPIRE-group). 3. Standard weight loss program for veterans (MOVE!). (Diet and exercise in all three arms.)	481	55	85	Weight, waist circumference, BMI, HbA1c, blood pressure
de Vos 2014 Netherlands	RCT	2.5	Intervention group: Individual tailor-made intervention, combining diet and exercise (group meetings). Control group: No active intervention.	407	56	0	Weight, BMI, quality of life
Espeland 2014 USA	RCT	10	Look AHEAD study: Diabetes patients randomized to intensive care (ILI) or normal diabetes care (DSE)	5121	59	40	Medical cost and medical use
Faulconbridge 2012 USA	RCT	1	Look AHEAD study: Diabetes patients randomized to intensive care (ILI) or normal diabetes care (DSE)	5129	59	40	Resolution of depression

Appendix 2 6-3 – Included studies- Combination - RCT

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years)	Men (%)	Outcome variables
Holzapel 2014 Australia, Germany and UK	RCT	2	Comparing commercial programs (CP) and standard care (SC).	203	52	16	Weight loss
Kuna 2013	RCT	4	Subsample from The Look AHEAD Trial, type 2 diabetes with obstructive sleep apnea, mean BMI 36 kg/min ² : Intensive lifestyle intervention vs diabetes support and education	264	61	41	Change in apnea-hypopnea index on polysomnogram.
Lindström 2013	RCT	13	Diabetes Prevention Study, impaired glucose tolerance, mean BMI 31.2 kg/m ² , mean intervention median 4 years until 2001, follow-up until 2009	522	55	33	Primary outcome: diagnosis of diabetes (OGTT). Secondary outcomes: changes in body weight, glycaemia, physical activity and diet.
Ma 2013	RCT	1.25	Two adapted Diabetes Prevention Project-based lifestyle interventions, BMI >25 kg/m ² , pre-diabetes and/or metabolic syndrome from 1 primary care clinic. Usual care, coach-led intervention, self-directed group intervention. 3 months intervention, 12 months maintenance.	241	53	54	Change in BMI

Appendix 2 6-3 – Included studies- Combination - RCT

Author, Year, Country	Study Design	Study Duration (years)	Study Groups; Intervention vs control	Patients (n)	Mean Age (years)	Men (%)	Outcome variables
Rubin 2014	RCT	9.6	Look AHEAD study: Diabetes patients randomized to intensive care (ILI) or normal diabetes care (DSE)	5145	59	40	Long-term changes in depression symptoms, antidepressant medication (ADM) use, and health-related quality of life (HRQoL).
Tur 2013 Spain	RCT	1	Intensive life style intervention (behavioral therapy and nutritional/physical activity counseling) vs Conventional obesity therapy	106	47	32	Weight, BMI, fP-glucose, HbA1c, blood pressure
Wadden 2014 USA	RCT	8	Look AHEAD study: Diabetes patients randomized to intensive care (ILI) or normal diabetes care (DSE)	5145	59	40	Weight loss
Wing 2013 USA	RCT	9.6	Look AHEAD study: Diabetes patients randomized to intensive care (ILI) or normal diabetes care (DSE)	5145	59	40	Weight, waist circumference, physical fitness; risk factors for cardiovascular disease. Primary outcome: a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for angina.

Appendix 3 6-1 Excluded articles - Combination therapy -SR

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Editorial staff, 2007	The Amstar criteria that have been considered as mandatory for inclusion are not fulfilled.
Araghi, 2013	Sleep apnea: Weight effects not discernible
Ballor, 1994	The Amstar criteria that have been considered as mandatory for inclusion are not fulfilled.
Barte, 2010	The Amstar criteria that have been considered as mandatory for inclusion are not fulfilled.
Benedict, 2008	Too low BMI. (<i>Mean</i> BMI 24,5 kg/m ² – 32,9 kg/m ² included in the study)
Brown, 2009	Too low BMI. (Lowest BMI less than 25 kg/m ² in some of the included studies.)
Brown, 2006	Too low BMI and low quality according to the Amstar criteria. (Lowest BMI less than 25 kg/m ² in some of the included studies, although mean BMI over 25 kg/m ² .)
Douketis, 2005	Too low BMI. (Lowest BMI less than 25 kg/m ² in some of the included studies, although mean BMI over 25 kg/m ² .)
Felix, 2013	The Amstar criteria that have been considered as mandatory for inclusion are not fulfilled.
Franz, 2004	The Amstar criteria that have been considered as mandatory for inclusion are not fulfilled
Gallagher, 2013	No metaanalysis. Data only separately presented for the different included studies.
Gillett, 2012	Too low BMI. (BMI from 24 kg/m ² included.)
Gillies, 2007	Too low BMI. (Lowest BMI less than 25 kg/m ² in some of the included studies.)
Gordon, 2011	Unclear/too low BMI criteria. BMI and/or inclusion criteria regarding BMI not reported in some of the included studies.

Appendix 3 6-1 Excluded articles - Combination therapy -SR

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Han, 2011	The Amstar criteria that have been considered as mandatory for inclusion are not fulfilled.
Harrington, 2009	Wrong PICO
Kirk, 2012	No systematic review
Koutroumanidou, 2014	No systematic review
Laederach-Hofmann, 2008	Data are not presented in detail
Lasikiewicz, 2014	Weight data not presented at all
LeBlanc, 2011b	Same data as in LeBlanc 2011a
Maciejewski, 2005	No weight loss outcome
McTigue, 2006	No baseline BMI, Unclear methods
Merlotti 2014	Wrong PICO. Weight effects not discernible
Miller, 1997	No systematic review
Moredich, 2013	Unclear baseline values regarding weight
Moyer, 2012	No data
Norris, 2005b	Prediabetes, no BMI criterion; only 3/9 studies with BMI (slightly) >30
Orzano 2004	No systematic review
Perez Perez 2007	No systematic review
Poggiogalle 2014	Not a systematic review (only one database)
Poobalan 2007	Not a systematic review of weight loss; BMI ≥ 25 kg/m ²
Ramage 2014	BMI ≥ 25 , no weight effects reported
Sargent 2012	Weight effects not discernible, focus on effects of counselling by nurses in primary health care

Appendix 3 6-1 Excluded articles - Combination therapy -SR

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Stephens 2014	Review of meta-analyses and systematic reviews; weight effects not discernible
Söderlund 2009	Low quality, no summary of results, no meta-analysis
Thomas 2008	Weight effects not discernible, no meta-analysis; only behavioural therapy; limited setting
Tsai 2009	Low quality, only primary care in the USA
Warkentin 2014	No weight/BMI effects reported
Waters 2013	No systematic review, low quality
Vuillemin 2011	Review of interventions promoting increased physical activity; no weight effects discernible
Young 2012	Inclusion criteria: male sex, BMI ≥ 28 kg/m ² , weight effects not discernible in BMI strata

Appendix 3 6-2 Excluded articles – Combination – RCT

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Abbenhardt 2013	Wrong PICO
Beavers 2014b	Too low quality
Blomster 2014	Wrong PICO
Cash 2013	Too low quality
Dunn 2014	12 weeks follow up
Dutheil 2013	No baseline BMI
Espeland 2013	Wrong PICO; comparing different age groups
Florez 2012	Too low BMI
Gerstel 2013	No RCT
Hassan 2014	Groups not comparable due large and uneven drop-out
Jakicic 2013	Wrong PICO
Koohkan 2014	No RCT
Mason 2013a	Wrong PICO (weight cyclers)
Mason 2013b	Wrong PICO (lean body mass, sarcopenia, postmenopausal women only)
Masuo 2012	Too short follow-up
Wingo 2013	Wrong PICO
Volger 2013	Wrong PICO
Toumilehto 2014	No RCT
Unick 2013	Wrong PICO

Appendix 4 6-1 Weight/BMI - Combination therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	

Avenell, 2004, United Kingdom	RCT	84	Not reported	> 1 year	Weight change (95%CI; kg)		Metanalysis. Highly variable number of patients in the different studies.
					Orlistat + diet	Placebo + diet	
					1 year: -3.01 (-3.48 to -2.54)		
					2 years: -3.26 (-4.15 to -2.37)		
					Diet + exercise	Control	
					1 year: -4.78 (-5.41 to -4.16)		
					2 years: -2.70 (-3.60 to -1.80)		
					Diet + behaviour therapy	Control	
					1 year: -7.21 (-8.68 to -5.75)		
					2 years: -1.80 (-4.77 to +1.17)		
					Diet + behaviour therapy + exercise	Control	
					1 year: -4.00 (-4.47 to -3.54)		
					2 years: -3.00 (-3.59 to -2.40)		
					3 years: -2.00 (-2.66 to -1.34)		
					Diet + exercise	Diet	
					1 year: -1.95 (-3.22 to -0.68)		
					3 years: -8.22 (-15.27 to -1.16)		
					Diet + behaviour therapy	Diet	
					1 year: -7.67 (-11.97 to -3.36)		
					3 years: -2.91 (-8.60 to +2.78)		
5 years: +1.90 (-3.75 to +7.55)							
Diet + behaviour therapy + exercise	Diet + behaviour therapy						
1 year: -3.02 (-4.94 to -1.11)							
2 years: -2.16 (-4.20 to -0.12)							

Appendix 4 6-1 Weight/BMI - Combination therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	

Galani, 2007, Switzerland	RCTs	Total: 17	8013	1-3 years	Weight change (95% CI; kg)		Metaanalysis
					-3.49 kg (-4.7 to -2.27); p<0.0001		
					BMI change (95% CI; kg/m ²)		
					-1.33 kg/m ² (-1.93 to -0.72); p<0.0001		
Loveman 2011	RCT	12	4169	18-54 months	Weight loss; kg; mean and SD/CI/SE		BT=Behavioral therapy D=Diet E=Exercise UC=usual care (non-active intervention) BMI>25
					BT+D+E	Controls	
					18 months		
					-2,0 (SD 5,8) (CI 0,5)	0,7 (SD 4,2) (CI 0,5)	
					Delta value; -2,7 (SD 0,3) (CI 0,6); p<0,001		
					36 months		
					-0,2 kg (SD 0,5)	+1,8 kg (SD 0,5)	
					Delta value; -2,0 (SD 0,2) (CI 0,6); p<0,001		
					BT	E	
					18 months		
					-4,1 (SD 8,3)	-6.7 (SD 8,1)	
					p=0.04		
					30 months		
					-0,9 (SD 8,9)	-2,86 (SD 8,6)	
					n.s.		
					BT	BT+E	
					18 months		
					-7,6 (SE 1,1)	-3,8 (SE 1,3)	
p=0,03							
D+E	D	E					
24 months							
-2,2 (SD 6,7),	+0,9 (SD 7,7)	-2,7 (SD 9,2)					
n.s.							

Appendix 4 6-1 Weight/BMI - Combination therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	
Kuvelioti 2014	RCTs	14	1421	12-37 months	Overall weighted mean loss of weight 11.1 kg. No significant differences between different intervention groups.		Mean BMI 32-36.5 kg/m ² . Main endpoint weight loss maintenance. No metaanalysis.
Miller 2013 C. T.	RCTs	14	812	3-12 months	6 months; Range mean change (SD) (NR=not reported)		Mean BMI>30. No cut of limit was presented. Mean BMI range from 31 to 37. ER=energy restriction (ER+E)=energy restriction + exercise
					ER	ER+E	
					-3 (1,8) to -10,7 (4,5) kg	2,4 (3) kg to -9,7 (4) kg	
					p<0,05 between baseline and follow up for both groups		
					-3,5 to -10,4 (NR) %	-2,8 to -10,0 (NR) %	
					(NR)		
					12 months; Mean change (NR=not reported) (one study)		
					ER	ER+E	
					-7,1 (NR) kg	-8,9 (NR) kg	
					p<0,05 between groups and between baseline and follow up for both groups		
-8,5 (NR) %	-10,8 (NR) %						
(NR)							
Norris 2004 Norris 2005	RCTs	22	4659	1-5 years	Weight loss; kg. Mean (SD)		Mean BMI was reported; mixed BMI> and < 30 Low calorie diet= LCD Very Low Calorie Diet=VLCD Physical Activity=PA Behavioral Intervention=BI
					Usual care; -2,0 kg (1,5)		
					LCD; -3,7 kg (1,4)		
					LCD+PA; -1,8 kg (1,5)		
					LCD+BI; -4,0 kg (3,2)		
					LCD+PA+BI; -4,1 kg (1,3)		
					VLCD+PA+BI; -7,7 kg (2,2)		
					All interventions p< 0.05 compared to baseline		
Estimated total effect between interventions versus usual care; -1,7 kg (1,4) (p value for heterogeneity not significant)							
Witham 2010	RCTs	9	1957	1 – 3.2 years	Overall weight loss (weighted mean difference intervention vs control; kg; 95% CI)		Metaanalysis.
					-3.0 (-5.1 to -0.9)		

Appendix 4 6-1 Weight/BMI - Combination therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	
Wu 2009	RCTs	18	1580	3 months – 6 years	Pooled mean weight change (95% CI) in subjects treated with diet (control) only compared with diet and exercise		Metaanalysis. P for heterogeneity 0.4 Same effect in subjects with BMI < 30 kg/m ² (10 studies) as in subjects with BMI ≥ 30 kg/m ² (8 studies)
					-3.3	-1.4	
					Delta -1.2 (0.22 to -2.26)		
					Pooled mean BMI change (95% CI) in subjects treated with diet (control) only compared with diet and exercise		
					-1.5	-0.9	
Delta -0.5 (-0.2 to -0.8)							

Project: Combination therapy RCT
 Appendix 4-6-2
 Outcome variable: Weight/BMI

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result			Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control					
Abed 2013	Australia	RCT	150	46%	Weight (95% CI; kg)			A study on patients with symptomatic atrial fibrillation.	+	?	+
					Baseline: 99 (96 to 102)	Baseline: 101 (97 to 105)					
					Follow up: 80 (76 to 84)	Follow up: 96 (90 to 102)					
					p<0.001						
					Weight change						
					-14.3	-3.6					
					p<0.001						
					BMI (95% CI; kg/m ²)						
					Baseline : 32.8 (32.0 to 33.6)	Baseline : 33.8 (32.9 to 34.7)					
					Follow up: 27.2 (26.3 to 28.1)	Follow up: 32.5 (31.1 to 33.9)					
p<0.001											
Anderson 2014	UK	RCT	329	7.3%	Weight change (95%CI; kg)			National colorectal cancer screening program	+	+	+
					Delta value: 2.69 (1.70 to 3.67); p<0.001						
					BMI change (95%CI; kg/m ²)						
					Delta value: 0.92 (0.64 to -1.20); p<0.001						
Beavers 2014a	USA	RCT	288	12%	Weight change (±SE; kg)			Physical activity (PA); PA and weight loss, i.e. diet (PA+WL); health education (control)	+	+	+
					PA+WL	PA	Control				
					-7.3 kg (7.1)	-1.3 kg (5.1)	-1.0 kg (6.2)				
					Overall P<0.01						

Project: Combination therapy RCT
 Appendix 4-6-2
 Outcome variable: Weight/BMI

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result			Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control					
Damschroder 2014	RCT	USA	481	25%	Weight change (95%CI; kg)			ASPIRE= Aspiring to lifelong health weight loss program (diet and exercise) MOVE=standard weight loss program for veterans.	+	-	+
					ASPIRE-phone	ASPIRE	MOVE				
					-1.4 (-2.4 to -0.5)	-2.8 (-3.8 to -1.9)	-1.4 (-2.3 to -0.4)				
					All groups p<0.01 vs baseline; delta change Aspire vs the other groups p<0.05						
					BMI, change (95% CI; kg/m ²)						
					ASPIRE-phone	ASPIRE	MOVE				
					-0.5 kg/m ² (-0.7 to -0.2); p<0.01 vs baseline	-0.9 kg/m ² (-1.2 to -0.6); p<0.01 vs baseline	-0.5 kg/m ² (-0.8 to -0.1); p<0.01 vs baseline				
All groups p<0.01 vs baseline; delta change Aspire vs the other groups p<0.05											
de Vos	Netherlands	RCT	407	10%	Change in weight (kg)			Proof study (weight loss in osteoarthritis)	+	?	+
					6 months: -1.8; p<0.001						
					12 months: -1.3; <0.05						
					30 months: -0.5; n.s.						
					Change in BMI (kg/m ²)						
					6 months:-0.1; p<0.001						
					12 months: -0.2; p<0.01						
30 months: -0.4; n.s.											

Project: Combination therapy RCT
 Appendix 4-6-2
 Outcome variable: Weight/BMI

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				

Holzapfel 2013	Australia Germany UK	RCT	203	74%	Weight change (kg), mean (SD)		Commercial programs vs standard care			
					-4.8 (7.6)	-3.0 (6.0)				
					Δ-1.53 (CI -3.43 to 0.37), P=0.11					
Ma 2013	USA	RCT	241	8.3%	BMI (kg/m ²)		Usual care UC, coach-led intervention CLI, self-directed intervention SDI.	+	+	+
					CLI -2.2 (SD 0.3) SDI -1.6 (SD 0.3)	UC -0.9 (SD 0.3)				
					Weight (kg)					
					CLI -6.3 (SD 0.9) SDI -4.5 (SD 0.9)	-2.4 (SD 0.9)				
		All group-wise comparisons p < 0.05.								
Tur 2013	Spain	RCT	106	33%	Weight change (%)		TRAMOMTANA study, Intensive lifestyle intervention ILI vs usual care	+	-	+
					-11.58%	-0.40%				
					p=0.0010					
					BMI change (%)					
					-12.32%	-0.83%				
		p<00001								
Wadden 2014	USA	RCT	5145	11%	Weight change (%), mean (SE)		Weight change (%), mean (SE)			
					-4.7 (0.2) %	-2.1 (0.2) %				
					p<0.001					
Wing 2013	USA	RCT	5145	< 4%	Weight (%)		Intensive lifestyle intervention ILI vs usual care	+	+	+
					-8.6% after 1 year -6.0% end of trial	-0.7% after 1 year -3.5% end of trial				
					Main effect -4 kg throughout follow-up, (ILI better) p <0.001					

Project: Combination therapy RCT
 Appendix 4-6-2
 Outcome variable: Weight/BMI

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4 6-3 Waist circumference – Combination - RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawsals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *	
					Intervention	Control					
Abed, 2013	Australia	RCT	n=150	46%	Waist circumference (cm)		Study on patients with symptomatic atrial fibrillation.	+	?	+	
					Baseline: 110 (108 to 112)	Baseline: 112 (110 to 114)					
					Follow up: 92.8 (89.5 to 96.1)	Follow up: 107 (103 to 111)					
					P <0.001						
Anderson 2014	United Kingdom	RCT	n=329	7.3%	Waist circumference (95% CI; cm)		National colorectal cancer screening program.	+	+	+	
					Difference between groups 2.68 cm (1.74 to 3.62), favors intervention						
					p<0.001						
Damschroder, 2014	USA	RCT	n=481	25%	Waist change (95%CI; cm)			ASPIRE= Aspiring to lifelong health weight loss program (diet and exercise). MOVE=standard weight loss program for veterans.	+	-	+
					ASPIRE- phone:	ASPIRE:	MOVE:				
					-2.5 (-3.7 to -1.3); p<0.01 vs baseline	-3.5 (-4.7 to -2.4); p<0.01 vs baseline	-1.8 (-2.9 to -0.6); p<0.01 vs baseline				
					p<0.05 ASPIRE compared to MOVE						
Ma 2013	USA	RCT	241	8.3%	Waist (cm)		Usual care UC, coach-led intervention CLI, self-directed intervention SDI	+	+	+	
					CLI -5.8 (SD 1.0) SDI -4.9 (SD 1.0)	-2.2 (SD 1.1)					
					CLI vs UC, and SDI vs UC p-values < 0.01						
Wing 2013	USA	RCT	5145	< 4%	Not given	Not given	Intensive lifestyle intervention ILI vs usual care	+	+	+	
					Main effect -3.2 cm throughout follow-up p <0.001 favors ILI						

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4 6-4 Mortality - Combination therapy – RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Wing 2013	USA	RCT	5145	< 4%	Deaths per 1000 person-years		Primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for angina. Secondary mortality outcomes also n.s.	+	+	+
					1.83	1.92				
					Difference n.s.					

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4 6-5 Cardiovascular disease - Combination therapy -RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Wing 2013	USA	RCT	5145	< 4%	Event rates per 1000 person-years		Events: Myocardial infarction Hospitalization for angina Stroke Heart failure CABG Carotid endarterectomy	+	+	+
					0.84	0.71				
					0.87	0.85				
					0.34	0.36				
					0.51	0.42				
					1.21	1.14				
					0.11	0.12				
All differences n.s.										

Appendix 4 6-6 Glucose - Combination therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	

Avenell 2004 UK	RCT	84 RCT	Total number not reported.	> 1 year	fP-Glucose (95%CI; mmol/l)		Metanalysis. Highly variable number of patients in the different studies. Some of the studies included studies of patients with type 2 diabetes, some not.
					Orlistat + diet	Placebo + diet	
					1 year: -0.24 (-0.34 to -0.14)		
					2 years: -0.15 (-0.24 to -0.07)		
					Diet + exercise	Control	
					1 years: -0.29 (-0.39 to -0.19)		
					2 years: -0.30 (-0.44 to -0.16)		
					Diet + behaviour therapy	Control	
					1 year: +0.20 (-0.15 to +0.55)		
					2 years: +0.10 (-0.26 to +0.46)		
					Diet + behaviour therapy + exercise	Control	
					1 year: -0.10 (-0.28 to 0.08)		
					2 years: +0.30 (-0.17 to +0.77)		
					Diet + exercise	Diet	
					1 year: -0.05 (-0.26 to +0.16)		
					Diet + behaviour therapy + exercise	Diet + behaviour therapy	
					1 year: -0.21 (-0.53 to +0.11)		
					2 years: +0.20 (-0.36 to +0.76)		
					HbA1c (95%CI; %)		
					Orlistat + diet	Placebo + diet	
1 year: -0.17% (-0.24 to -0.10)							
Diet + behaviour therapy	Control						
2 years: 0.00% (-0.20 to +0.20%)							
Diet + behaviour therapy + exercise	Control						
1 years: -0.30% (-0.96 to +0.36)							
2 years: +0.14% (-0.25 to +0.53)							

Appendix 4 6-6 Glucose - Combination therapy - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	
(Avenell, cont'd)					Diet + behaviour therapy + exercise	Diet + behaviour therapy	
					1 year: -0.60% (-2.52 to 1.32)		
					2 years: +0.14% (-0.27 to +0.55)		
					Development of diabetes mellitus		
					HR or RR less than 1 (more exact number not given; only graphically presented)		
Galani 2007 Switzerland	RCT	17	8013	1-3 years	fP-Glucose (95%CI; mmol/l)		Metanalysis. Variable number of patients for the different parameters.
					-0.15 (-0.31 to +0.02); p=0.079		
					2-hour-P-Glucose (95%CI; mmol/l)		
					-0.54 (-0.84 to -0.24); p=0.001		
					HbA1c (95%CI; %)		
					-0.09 (-0.40 to +0.23); n.s.		
Norris 2004 Norris 2005	RCT	22	4659	1-5 years	Estimated total effect between interventions versus usual care (95% CI; %)		Mean BMI was reported; mixed BMI > and < 30. Mean baseline BMI 33 (n=16, range 23-38; 2 studies with mean BMI < 30 whereof 1 in Japan (mean BMI 23)). HbA1c results based on four studies.
					-0,3 (-0,8 to 0,2)		

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4 6-7 Diabetes mellitus - Combination therapy - RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Abed 2013	Australia	RCT	150	46%	Glucose (95%CI; mg/dl)		Study on patients with symptomatic atrial fibrillation.	+	?	+
					Baseline: 104.9 (99.0 to 110.9)	Baseline: 103.9 (98.8 to 108.9)				
					Follow up: 96.5 (90.5 to 102.6)	Follow up: 100.4 (94.5 to 106.4)				
					p=0.30					
					S-Insulin (95%CI; µIU/ml)					
					Baseline: 33.9 (29.7 to 38.1)	Baseline: 33.7 (30.4 to 37.1)				
					Follow up: 13.5 (11.6 to 15.5)	Follow up: 21.2 (17.9 to 24.4)				
					p=0.004					

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4 6-7 Diabetes mellitus - Combination therapy - RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Anderson 2014	UK	RCT	329	7.3%	Glucose (95%CI; mmol/l)		National colorectal cancer screening program	+	+	+
					Delta value: +0.27 (0.01 to +0.54); p=0.045					
					Insulin (95%CI; mmol/l)					
					Delta value : -0.32 (-3.02 to +2.39); n.s.					
					HOMA (95%CI; unit)					
					Delta value: +0.43 (-0.62 to +1.48); n.s.					
					HbA1c (95%CI; %)					
Delta +0.13% (-0.004 to +0.26%); p = 0.058										
Bouchonville 2014	USA	RCT	107	13%	Delta change in Insulin Sensitivity Index (95%CI)		Usual care (UC), diet, exercise and diet + exercise	+	+	+
					Diet vs UC: +1.0 (+0.0 to +1.8); p=0.05					
					Exercise vs UC: -0.1 (-1.2 to +0.8); n.s.					
					Diet + exercise vs diet: +1.2 (+0.2 to +2.1); p=0.02					
					Diet + exercise vs exercise: +2.3 (+1.4 to +3.4), p<0.001					
					Delta change in OGTT Insulin AUC (95%CI; x10 ³ mg.min/dl)					
					Diet vs UC: -3.5 (-6.3 to -1.4); p<0.01					
					Exercise vs UC: -0.5 (-3.0 to 1.9); n.s.					
					Diet + exercise vs diet: 0.0 (-1.8 to +2.9); n.s.					
					Diet + exercise vs exercise: -3.0 (-5.2 to +0.4); p=0.02					
Delta change in OGTT, Glucose AUC (95%CI; (x 10 ³ mg.min/dl))										

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4 6-7 Diabetes mellitus - Combination therapy - RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				

(Bouchonville cont.)					Diet vs UC: -2.5 (-3.8 to -0.8); p<0.01					
					Exercise vs UC: 0.0 (-1.8 to 1.4); n.s.					
					Diet + exercise vs diet: +0.8 (-0.8 to 2.2); n.s.					
					Diet + exercise vs exercise: -1.7 (-2.9 to + 0.2); p=0.08					
					Delta change in Fasting Insulin (µU/ml; 95% CI)					
					Diet vs control: -2.5 (-6.7 to +1.2); n.s.					
					Exercise vs control: +0.1 (-4.4 to +3.3); n.s.					
					Diet + exercise vs diet: -1.7 (-5.4 to +2.4); n.s.					
					Diet + exercise vs exercise: -4.1 (-8.4 to -0.6); p=0.02					
					Delta change in HOMA-IR (95% CI)					
					Diet vs control: -1.1 (-2.0 to +0.2); n.s					
					Exercise vs control: -0.4 (-1.3 to + 1.0); n.s					
					Diet + exercise vs diet: -0.3 (-1.5 to +0.6); n.s					
					Diet + exercise vs exercise: -1.0 (-2.3 to -0.1); p=0.04					
					Delta change in Fasting Glucose (mg/dl; 95% CI)					
					Diet vs control: -3.1 (-8.3 to +2.3); n.s.					
					Exercise vs control: -0.7 (-5.5 to +5.3); n.s.					
Diet + exercise vs diet: -1.7 (-6.6 to +3.7); n.s.										
Diet + exercise vs exercise: -4.1 (-9.5 to +0.9); n.s.										

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4 6-7 Diabetes mellitus - Combination therapy - RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *	
					Intervention	Control					
Damschroder 2014	RCT	USA	481	25%	Change in HbA1c (95%CI; %)		ASPIRE= Aspiring to lifelong health weight loss program (diet and exercise) MOVE=standard weight loss program for veterans.	+	-	+	
					ASPIRE-phone:	ASPIRE-group:					MOVE:
					0.0% (-0.2 to +0.1)	0.0% (-0.2 to +0.1)					0.0% (-0.2 to +0.1)
					All comparisons n.s.						
Lindström 2013	Finland	RCT	522	16%	Diabetes incidence rate per 100 person-years		Intensive lifestyle intervention ILI vs general lifestyle intervention GLI.	+	+	+	
					4.5 (95% CI 3.8-5.5)	7.2 (95% CI 6.1-8.5)					
					Difference between groups at year 10 (p=0.006); HR 0.61 (95% CI 0.48-0.79; p < 0.001), absolute risk reduction 19.4% ILI vs GLI.						
Ma 2013	USA	RCT	241	8.3%	Fasting plasma glucose (mg/dl)		Usual care UC, coach-led intervention CLI, self-directed intervention SDI.	+	+	+	
					CLI -4.2 (SD 1.6) SDI -2.7 (SD 1.6)	UC 0.2 (SD 1.7)					
					CLI vs UC, and SDI vs UC, p-values < 0.05						
Tur 2013	Spain	RCT	106	33%	Change in glucose (%)		TRAMOMTANA study, Intensive lifestyle intervention ILI vs usual care	+	-	+	
					-13.05	+2.68					
					P = 0.007						
					Change in HbA1c (%)						
					-6.09	-4.90					
P = 0.063											
Wing 2013	USA	RCT	5145	< 4%	HbA1c (% NGSP) Main effect -0.22 throughout follow-up, p < 0.001		Intensive lifestyle intervention ILI vs usual care	+	+	+	

Appendix 4 6-8 Blood pressure – Combination - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	

Avenell 2004 UK	RCT	84	Total number not reported	> 1 year	Change in systolic blood pressure (95% CI, mmHg)		Metanalysis. Highly variable number of patients in the different studies.
					Orlistat + diet	Placebo + diet	
					At 12 months: -2.02 mmHg (-2.87 to -1.17)		
					At 24 months: -1.42 mmHg (-3.08 to +0.24)		
					Diet + exercise	Control	
					At 12 months: -4.37 mmHg (-5.94 to -2.79)		
					Diet + behaviour therapy	Control	
					At 12 months: - 3.39 mmHg (-5.91 to -0.86)		
					At 24 months: +0.70 mmHg (-4.55 to +5.95)		
					Diet + behaviour therapy+ exercisce	Control	
					At 12 months: -2.16 mmHg (-3.15 to -1.18)		
					At 24 months: -3.30 mmHg (-10.00 to +3.40)		
					Diet + exercise	Diet	
					At 12 months: -0.03 mmHg (-1.99 to +1.93)		
					At 18 months: -8.90 mmHg (-13.65 to -4.15)		
					Diet + behaviour therapy + exercise	Diet + behaviour therapy	
					At 12 months: -4.20 mmHg (-10.02 to +1.62)		
					At 24 months: -4.00 mmHg (-10.06 to +2.06)		
					Change in diastolic blood pressure (95% CI, mmHg)		
					Orlistat + diet	Placebo + diet	
At 12 months: -1.64 mmHg (-2.20 to -1.09)							
At 24 months: -1.20 mmHg (-2.28 to -0.11)							
Diet + exercise	Control						
At 12 months: -3.48 mmHg (-4.52 to -2.44)							
Diet + behaviour therapy	Control						
At 12 months: -3.37 mmHg (-5.16 to -1.58)							

Appendix 4 6-8 Blood pressure – Combination - SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Intervention	Control	
(Avenell cont'd)					At 24 months: +1.00 mmHg (-2.82 to +4.82) Diet + behaviour therapy + exercise Control At 12 months: -2.11 mmHg (-3.08 to -1.14) At 24 months: -2.20 mmHg (- 6.80 to + 2.40) At 36 months: -0.80 mmHg (-1.62 to 0.02) Diet + exercise Diet At 12 months: -1.14 mmHg (-2.56 to +0.29) At 18 months: -12.10 mmHg (-15.20 to -9.00) Diet + behaviour therapy + exercise Diet + behaviour therapy At 12 months: -4.40 mmHg (-8.98 to +0.18) At 24 months: -3.20 mmHg (-7.66 to +1.26)		
Galani, 2007, Switzerland	RCT	17 RCT	Total: 8013 (SBP 4182, DBP 4063)	1-3 years	Mean difference systolic blood pressure (95% CI; mmHg) -2.78 mmHg (-4.38 to -1.18); p= 0.001 Mean difference diastolic blood pressure (95% CI; mmHg) -1.42 mmHg (-2.23 to -0.57); p= 0.001		Metanalysis. Data based on six studies.
Norris 2004	RCT	22 (2 RCT included blood pressure)	4659	1-5 years	Summary of pooled estimates, random-effect model; any intervention versus usual care (means, 95% CI, mmHg): Systolic blood pressure: -1.9 (-6.4- 2.7) Diastolic blood pressure: 0 (-2.5- 2.5)		Mean BMI was reported; mixed BMI> and < 30. Mean baseline BMI 33 (n=16, range 23-38; 2 studies with mean BMI < 30 whereof 1 in Japan (mean BMI 23)). Blood pressure data based on two studies.

Appendix 4 6-9 Blood pressure - Combination therapy - RCT

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Abed 2013	Australia	RCT	150	46%	Systolic blood pressure (mmHg)		A study on patients with symptomatic atrial fibrillation.	+	?	+
					Baseline: 136 (133 to 139)	Baseline: 137 (133 to 140)				
					Follow up: 133 (130 to 135)	Follow up: 136 (132 to 139)				
					p<0.01					
					Diastolic blood pressure (mmHg)					
					Baseline: 82 (81 to 84)	Baseline: 84 (82 to 86)				
					Follow up: 80 (78 to 81)	Follow up: 83 (81 to 85)				
P = 0.02										
Anderson 2014	UK	RCT	329	7.3%	Systolic blood pressure (95%CI; mmHg)		National colorectal cancer screening program	+	+	+
					Delta-value 3.8 (0.9 to 6.7); p=0.011					
					Diastolic blood pressure (95%CI; mmHg)					
					Delta-value 1.8 mmHg (0.2 to 3.3); p=0.031					
Bouchonville 2014	USA	RCT	107	13%	Systolic blood pressure (95%CI, mmHg)		Usual care (UC), diet, exercise and diet + exercise	+	+	+
					Diet vs UC: Delta value -7.2 (-18.5 to +4.1); n.s.					
					Exercise vs UC: Delta value +4.7 (-7.4 to +15.5); n.s.					
					Diet + exercise vs diet: Delta value -2.8 (-14.1 to +7.8); n.s.					
					Diet + exercise vs exercise: Delta value -14.7 (-25.5 to -3.3); p<0.01					
					Diastolic blood pressure (95%CI, mmHg)					
					Diet vs UC: Delta value -5.5 (-11.1 to +0.8); p=0.09					
					Exercise vs UC: Delta value -1.0 (-7.6 to +4.4); n.s.					
					Diet + exercise vs diet: Delta value -1.8 (-5.0 to +6.6); n.s.					
					Diet + exercise vs exercise: Delta value -2.8 (-8.6 to +3.2); n.s.					

Appendix 4 6-9 Blood pressure - Combination therapy - RCT

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result			Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control					
Damschroder 2014	USA	RCT	481	25%	Systolic boood pressure (95%CI; mmHg)			ASPIRE= Aspiring to lifelong health weight loss program (diet and exercise) MOVE=standard weight loss program for veterans.	+	-	+
					ASPIRE-phone	ASPIRE	MOVE				
					-0.6 (-3.4 to +2.3)	+1.8 (-1.0 to +4.7)	+1.3 (-1.6 to +4.1)				
					All comparisons n.s.						
					Diastolic boood pressure (95%CI; mmHg)						
					ASPIRE-phone	ASPIRE	MOVE				
					-1.0 (-2.7 to +0.8)	+0.6 (-1.1 to +2.4)	0.0 (-1.8 to +1.7)				
All comparisons n.s.											
Ma 2013	USA	RCT	241	8.3%	Systolic BP (mmHg) CLI -1.2 (SD 1.5) SDI -0.4 (SD 1.5)	Systolic BP (mmHg) 0.1 (SD 1.6)	Usual care UC, coach-led intervention CLI, self-directed intervention SDI.	+	+	+	
					Diastolic BP (mmHg) CLI -1.9 (SD 1.1) SDI -1.1 (SD 1.1)	Diastolic BP (mmHg) -0.3 (SD 1.1)					
					Only diastolic BP UC vs CLI p < 0.05						
Tur 2013	Spain	RCT	106	33%	Change in systolic blood pressure (%)			TRAMOMTANA study, Intensive lifestyle intervention ILI vs usual care	+	-	+
					-1.15%	+3.34%					
					p=0.0390						
					Change in diastolic blood pressure (%)						
					-2.53%	-0.87%					
					n.s.						

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Appendix 4 6-10 Obstructive sleep apnea - Combination therapy - RCT

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Kuna 2013	USA	RCT	264	1 year: ILI 18%, DSE 17%; 4 years: ILI 34%, DSE 40%	Apnea-hypopnea index (AHI) difference between groups was 9.7 (SD 2.0), 8.0 (SD 2.0), and 7.7 (SD 2.3) events/h at 1, 2 and 4 years respectively (P < 0.001). Remission of obstructive sleep apnea at 4 years: ILI 20.7% vs DSE 3.6%.	Intensive lifestyle intervention ILI, vs diabetes support and education DSE.	+	+	+	

Appendix 4 6-11 Quality of life, depression - Combination therapy - RCT

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
de Vos	Netherlands	RCT	n=407	10%	Change in quality of life (Dutch Euroqol EQ-5D)		Proof study (weight loss in osteoarthritis)	+	?	+
					Delta compared to controls: 0.2%, n.s.					
Faulconbridge	USA	RCT	5129	0,003%	Resolution of depression; %		Look ahead, 1 year, Beck Depression Inventory	+	+	+
					60,8	55,6				
					p=0.14					
					Symptoms of depression; %					
					6,3	9,6				
					p<0.001					
Rubin 2014	USA	RCT	5145	< 4%	Risk of depression: HR = 0.85 (95% CI 0.75–0.97), P = 0.014, favors ILI Physical function (SF-36): Mean difference 0.93 (SD 0.2); P <0.01 favors ILI Proportion of participants who used antidepressant medication or in SF-36 (HRQoL) scores: n.s.		Intensive lifestyle intervention ILI vs usual care.	+	+	+

Appendix 4 6-12 Medication use - Combination therapy - RCT

* + No problem
 ? Some problems
 - Major problems

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Directness*	Study limitations *	Precision *
					Intervention	Control				
Espeland 2014	USA	RCT	5121	1.6%	Medical costs		Look AHEAD, follow up 9,9 years; intensive treatment (ILI) and normal diabetes care (DSE)	+	+	+
					ILI; 7% (=281 \$) lower compared to DSE; p<0.0001					
					Medical use					
					ILI; 6% lower in number prescribed medications compared to DSE; p<0.0001					

Appendix 4 6-13 Weight maintenance - Combination therapy – SR

Author, Year, Country	Design of studies included in the systematic review	Number of reviews/ studies	Number of patients (total in all studies combined)	Follow-up	Results		Comments
					Range and median of the average difference between intervention and control groups.		
					Intervention	Control	
Dombrowski, 2014 United Kingdom	RCT	45	7788	12 months	Behavioural interventions focusing on both food intake and physical activity vs control. Mean difference (95% CI)		
					-1.56 (-2.2 to -0.86)kg , 12 months	-1.48 (-2.27 to -0.69) kg , 24 months	
					Orlistat combined with behavioural interventions vs control, Mean difference (95% CI)		
					-1.80 (-2.54 to -1.06) kg, 12 months	--2.20 (-4.01 to -0.39) kg, 36 months	

Appendix 5 Etisk analys av icke kirurgisk fetmabehandling

Frågeställning	Svar/ kommentar
1. Hur påverkar metoden patienters hälsa, livskvalitet och livslängd utifrån ett patientperspektiv?	Evidensbaserad och individuellt anpassad behandling för fetma har förutsättningar att ha gynnsamma effekter på fetmarelaterade sjukdomstillstånd och riskfaktorer.
2. Hur stort är behovet hos patienten som metoden ska möta?	Behovet är individuellt eftersom graden av övervikt och fetma varierar starkt, liksom relaterad ohälsa, sjuklighet och livskvalitet.
3. Kan metoden ha någon påverkan på människosyn och människovärde?	Fetma anses stigmatiserande. Evidensbaserad behandling med relevanta metoder av fetma samt ett professionellt förhållningssätt och bemötande har förutsättningar att stärka individen.
4. Kan metoden påverka patientens förmåga och möjlighet att utöva sin autonomi?	Framgångsrik behandling av fetma förbättrar förmåga och möjlighet för individen att utöva sin autonomi.
5. Är metoden sådan så att det ställer speciella krav för att kunna respektera patientens autonomi när metoden ska användas?	Nej.
6. Hur inverkar metoden på patientens fysiska, moraliska och personliga integritet?	Metoden torde inte inverka på individens fysiska eller moraliska integritet. Levnadsvanor är personliga. Med ett professionellt bemötande och förhållningssätt till individen och dess sjukdom tar man hänsyn till den personliga integriteten.
7. Är metoden kostnadseffektiv?	Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder (Socialstyrelsen 2011) framhåller de kostnader för ohälsa som ofördelaktiga levnadsvanor för med sig med hänsyn till rökning, alkohol, bristande fysisk aktivitet, ohälsosamma kostvanor, men anger att kostnaderna för behandling av de två sistnämnda är svåra att beräkna. SBU-rapporten Mat vid fetma (2013) drar likartade slutsatser.
8. Vilka resursmässiga effekter har metoden?	Socialstyrelsen bedömer i Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder att riktlinjerna (avseende fysisk aktivitet och kost inte minst) kräver förändringar i fråga om, personalresurser, styrdokument, organisation och omfördelning av resurser, utbildning och kompetensutveckling, samverkan med aktörer inom och utanför hälso- och sjukvården.
9. Står metoden i strid med professionella värderingar?	Nej.
10. Innebär metoden en förändring av professionella roller i relation till patienten?	Nej.
11. Innebär metoden påverkan på eller ställer krav på engagemang från tredje part?	Anhöriga och/eller stödpersoner i individens närhet.
12. Finns det lagstiftning som har relevans för metoden?	Nej.
13. Finns det risk för att samhälleliga värderingar eller gruppvärderingar kan komma i konflikt med metoden?	Nej.

14. Finns det risk att införandet av metoden kan komma i konflikt med särintressen?	Ökad satsning på att erbjuda anpassad behandling av fetma kan kräva fler resurser, vilket skulle kunna ha undanträngningseffekter.
15. Kan införandet av metoden påverka tilliten till hälso- och sjukvården?	Nej.
SLUTSATSER	Det finns inga etiska hinder för genomförande av metoden men genomförandet kan förväntas innebära ökade kostnader.



HTA står för Health Technology Assessment

En systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende:

- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader

HTA-centrum använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE⊕⊕⊕⊕)

Det är osannolikt att framtida forskning kommer att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE⊕⊕⊕○)

Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○)

Det är högst sannolikt att framtida forskning har betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Det är mycket möjligt att skattningen kommer att ändras.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○)

Varje skattning av effekten är mycket osäker (inget uttalande om effekt)

I GRADE-systemet finns också en rekommendationsdel som inte används av HTA-centrum. Utvärderingen ger ändå vägledning för hälso- och sjukvården. Vid hög och måttlig evidensstyrka för slutsatsen att det finns en positiv effekt är underlaget gott och motiverar sannolikt att metoden tillämpas i hälso- och sjukvårdens kliniska vardag. Begränsad evidensstyrka för samma slutsats visar på att det finns ett visst vetenskapligt underlag som kan motivera att metoden används under förutsättning att andra krav på en acceptabel balans mellan nytta och risk, kostnadseffektivitet och etiska aspekter är uppfyllda. Om evidensstyrkan är otillräcklig indikerar det behov av mer forskning innan metoden börjar tillämpas i klinisk vardag. (GRADE 2004, GRADE List of publications)

Christina Bergh, professor, HTA-chef
HTA-centrum

