VIDENSRÅD
FOR
FOREBYGGELSE

EN RAPPORT FRA

VIDENSRÅD FOR FOREBYGGELSE
KRISTIANIAGADE 12
2100 KØBENHAVN Ø

VFF@DADL.DK
WWW.VIDENSRAAD.DK

SKAL OVERVÆGTIGE VOKSNE TABE SIG?

AF
THORKILD I.A. SØRENSEN BENTE KLARLUND PEDERSEN ANNELLI SANDBÆK KIM OVERVAD

VIDENSRÅD
FOR
FOREBYGGELSE

EN RAPPORT FRA

VIDENSRÅD FOR FOREBYGGELSE
KRISTIANIAGADE 12
2100 KØBENHAVN Ø

VFF@DADL.DK
WWW.VIDENSRAAD.DK

SKAL OVERVÆGTIGE VOKSNE TABE SIG?

AF
THORKILD I.A. SØRENSEN
BENTE KLARLUND PEDERSEN
ANNELLI SANDBÆK
KIM OVERVAD

SKAL OVERVÆGTIGE VOKSNE TABE SIG?

Udarbejdet af Thorkild I.A. Sørensen
Annelli Sandbæk
Bente Klarlund Pedersen
Kim Overvad

Fagredaktion af Peter Gjerndrup Aagaard

Rapporten kan frit downloades på
www.vidensraad.dk

Design af B14

ISBN 978-87-997519-6-9

2. udgave, 1. oplag
Publikationsår 2015

Udgivet første gang i 2013

Rapporten refereres Sørensen TIA, Sandbæk A, Pedersen BK, Overvad K. Skal overvægtige tabe sig? København: Vidensråd for Forebyggelse. 2015:1-76.

FORORD 4

INDLEDNING 5

METODE OG RAPPORTENS OPBYGNING 8

HOVEDKONKLUSIONER OG PERSPEKTIVERING 9

1 OVERVÆGT OG DØDELIGHED 12

2 OVERVÆGT, SYGELIGHED OG LIVSKVALITET 27

3 FORVENTNINGER TIL EFFEKTERNE AF VÆGTTAB 33

4 VÆGTTAB OG DØDELIGHED 37

5 VÆGTTAB, SYGELIGHED OG LIVSKVALITET 45

6 FORTOLKNING AF EFFEKTERNE AF ET VÆGTTAB 48

7 EN STRATEGI FOR BEKÆMPELSE AF DØDELIGHED OG SYGELIGHED BLANDT OVERVÆGTIGE? 55

8 ET FORSLAG TIL EN SAMLENDE BIOLOGISK TEORI OM KONSEKVENSERNE AF OVERVÆGT 58

ANBEFALINGER 63

EPILOG: FRA FORSKNING TIL VIRKELIGHED – EN ETISK UDFORDRING 64

SUMMARY 65

ORDLISTE 67

LITTERATURLISTE 69

FORORD

Omkring hver anden voksne dansker er overvægtig og har højere risiko for at udvikle en lang række sygdomme, herunder sygdomme med mulig dødelig udgang. WHO placerer overvægt og svær overvægt som nummer fem på listen over risikofaktorer, der fører til tidlig død, og det anslås, at mindst 2,8 millioner voksne dør hvert år som følge af sygdomme, der følger med overvægt eller svær overvægt. Det er flere, end der dør af undervægt.

Uanset om det skulle lykkes at forebygge fremtidig udvikling af overvægt, vil det fra et folkesundhedsperspektiv være helt nødvendigt også at forsøge at forebygge udviklingen af de helbredsproblemer, der er forbundet med overvægten. De fleste overvægtige vil gerne tabe sig, men er det sundt at tabe sig? Nyere forskning giver ikke et entydigt svar, og noget tyder endda på, at det kan være direkte skadeligt for helbredet for nogle overvægtige at tabe sig. Trods dette paradoks vurderer vi, at tiden er moden til at lægge evidensen frem.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at rapportens fokus ikke er de kliniske situationer, hvor den enkelte patient søger hjælp, ligesom det skal undestreges, at rapporten ikke drejer sig om børn

Vidensråd for Forebyggelse håber med denne rapport at kunne bidrage til en øget viden om overvægt og vægttab. Rapporten henvender sig særligt til fagfolk og ansatte i sundhedsvæsenet med rådgivningsfunktioner, men vil kunne læses af alle, der interesserer sig for emnet.

Morten Grønbæk
Formand for Vidensråd for Forebyggelse

INDLEDNING

Baggrund
En stor del af den voksne danske befolkning er overvægtig. Det er blandt andet blevet dokumenteret i Den Nationale Sundhedsprofil fra 2010 (1), hvor 54 % af de voksne mænd angav at have et BMI over 25, mens tallet for kvinder var 39 %. Svær overvægt er også et udbredt problem, og tilsvarende rapporterer 14 % af de voksne mænd at have et BMI over 30, mens tallet for kvinder er 13 %. Der er veldokumenterede sociale forskelle i forekomsten af overvægt, og overvægt forekommer især i befolkningsgrupper med de korteste uddannelser og de laveste indkomster. I Danmark er hyppigheden af overvægt i befolkningen steget markant siden 2. verdenskrig, og blandt voksne stiger hyppigheden af overvægt fortsat. De seneste år har der været tegn på, at hyppigheden af overvægt blandt børn og unge stabiliseres, men på et fortsat højt niveau, og en væsentlig andel af dem vil blive overvægtige voksne.

Overvægt kan være forbundet med en række fysiske og psykiske konsekvenser. Overvægtige personer har en højere risiko for forskellige sygdomme inden for mange medicinske områder, og overvægtige personer har en højere dødelighed sammenlignet med normalvægtige personer. Over tid vil der være en større sygelighed og dødelighed hos dem, der stiger i kropsvægt, sammenlignet med dem, der er vægtstabile.

Den gængse opfattelse er, at det er sundt for overvægtige personer at tabe sig og opnå en normalvægtig tilstand. Men flere befolkningsstudier har paradoksalt vist, at overvægtige voksne, som taber sig, ikke opnår den forventede nedsættelse af dødeligheden. Noget tyder endda på, at dødeligheden øges, hvis overvægtige uden erkendte helbredsproblemer taber sig. Dette paradoks rejser naturligvis en række spørgsmål. Er disse undersøgelser troværdige og tilstrækkelige som grundlag for rådgivning af befolkningen? Hvad kan forklaringerne være på de uventede resultater? Er der andre helbredsgevinster ved at tabe sig, hvis man er overvægtig og i øvrigt rask? Har nogle overvægtige mere gavn af et vægttab end andre? Hvad skal den individuelle rådgivning til den overvægtige være?

Kommissorium
Kan de overvægtige i den voksne befolkning anbefales at tabe sig i håb om at mindske risikoen for fremtidig sygdom og tidlig død? Det ønsker Videnråd for Forebyggelse at tage stilling til ved at gennemgå og vurdere den relevante videnskabelige litteratur.

I lyset af problemstillingens kompleksitet er det vigtigt at være opmærksom på, hvad rapporten ikke berører, nemlig en række forbundne spørgsmål og problemer, som hver for sig ville kræve egne rapporter baseret på en yderligere omfattende gennemgang og vurdering af litteraturen. Disse temaer omtales kort nedenfor.

Afgrænsning
Som nævnt tager rapporten udgangspunkt i den veletablerede viden om de mange helbredsproblemer, højere sygdomsrisiko og højere dødelighed, der er forbundet med overvægt og vægtstigning, men rapporten indeholder ikke en detaljeret gennemgang af dette tema.

Rapporten drejer sig ikke om vægttab hos normalvægtige eller undervægtige, og derfor heller ikke om grænsen mellem normalvægt og undervægt. Da grænsen er usikker og til stadig debat i den videnskabelige litteratur, vil der ikke blive trukket en skarp grænse mellem normalvægt og overvægt.

Vi har fravalgt at undersøge grundlaget for behandling af de overvægtige i de kliniske situationer, hvor de søger hjælp i sundhedsvæsenet for helbredsproblemer, uanset om de skyldes aktuelle sygdomme, der kan hænge sammen med deres overvægt, eller ej. Anbefalinger om, hvordan overvægt bør håndteres i kliniske situationer, må nødvendigvis bygge på principperne og kravene til evidens for hver klinisk problemstilling for sig.

Den individuelle kliniske håndtering af overvægtige, hos hvem der er fundet tegn på udvikling af såkaldt metabolisk syndrom, der ofte ledsager overvægt, belyses heller ikke i denne rapport. Metabolisk syndrom består af kombinationer af forhøjet blodtryk, dyslipidæmi (skæv fordeling af kolesterol og fedtstoffer i blodet), forstyrrelse i glukosestofskiftet, som kunne tyde på, at type 2-diabetes er på vej (forringet glukostolerance) (2). Ligesom for syge overvægtige bør tiltag over for disse personer hvile på de moderne principper og krav for evidens for individuel behandling af hver enkelt af syndromets komponenter.

Vi har også fravalgt at undersøge grundlaget for behandling af svær overvægt, hvor overvægten er så udtalt, at den kan opfattes som et aktuelt helbredsproblem eller sågar som en sygdom i sig selv. Der er ikke nogen klar nedre grænse for denne type overvægt, men rent praktisk er det overvægt af en sådan grad, at kirurgiske indgreb kan komme på tale som behandling af overvægt i sig selv og eventuel ledsagende type 2-diabetes.

Rapporten indeholder ikke en undersøgelse af grundlaget for individuelle konkrete anvisninger på, hvordan man eventuelt skulle gennemføre et vægttab, eller på hvordan man kan forebygge generel vægtstigning fra normalvægt eller den næsten uvægerlige vægtstigning efter et vægttab. Ligesom i de kliniske situationer, hvor den enkelte overvægtige søger hjælp, vil anbefalinger på dette område kræve evidens fra kontrollerede forsøg, som der er ganske mange af, men de er for kortvarige til at kunne bidrage med evidens for virkningerne på helbredet på længere sigt.

De særlige psykosociale problemer, som især yngre voksne med overvægt og svær overvægt ofte lider under som følge af deres afvigende udseende og de meget negative reaktioner (fordomme, drilleri, forskelsbehandling, mobning) fra omgivelserne, behandles heller ikke i denne rapport. Der er næppe tvivl om, at almene anbefalinger af vægttab uden særlig opmærksomhed om håndtering af de psykosociale forhold ikke er til nogen hjælp for denne gruppe.

De særlige forhold knyttet til børns status som umyndige og deres vækst og udvikling før, under og efter puberteten kræver en anden tilgang end hos overvægtige voksne.

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppens formand er udpeget af formandskabet for Vidensråd for Forebyggelse, mens arbejdsgruppens medlemmer er udpeget i fællesskab af formanden for arbejdsgruppen og formandskabet for Vidensråd for Forebyggelse. De er valgt på baggrund af deres faglige kompetencer inden for de emner, som rapporten indeholder:

- Kim Overvad (formand for arbejdsgruppen), professor, overlæge og ph.d.

- Bente Klarlund Pedersen, professor, overlæge og dr. med.
- Annelli Sandbæk, professor og dr. med.
- Thorkild I.A. Sørensen, professor, overlæge og dr. med.

Habilitetserklæringer for arbejdsgruppens medlemmer kan fås ved henvendelse til Vidensråd for Forebyggelses sekretariat.

Konsulent, cand.scient. Peter Gjerndrup Aagaard fra Vidensråd for Forebyggelses sekretariat har fungeret som projektleder og fagredaktør for arbejdsgruppen.

Arbejdsgruppen ønsker at takke lektor, ph.d. Thomas Meinert Larsen og lektor, ph.d., cand. scient.san.au, Ellen Aagaard Nøhr for deres faglige oplæg og konstruktive input på et indledende arbejdsgruppemøde.

Desuden ønsker arbejdsgruppen at takke PostDoc, ph.d. Tina Landsvig Berentzen for faglig kommentering af den samlede rapport.

METODE OG RAPPORTENS OPBYGNING

Udgangspunktet for identificeringen af litteraturen, der danner baggrund for denne rapport, beror hovedsageligt på forfatternes kendskab til emnet suppleret med en opdatering inden for specifikke aspekter. Der må selvfølgelig tages forbehold for forfatternes fortolkning af de citerede studier. Der er ikke foretaget en systematisk litteraturgennemgang. Hovedvægten er lagt på internationale systematiske oversigtsartikler, metaanalyser og større rapporter fra anerkendte videnskabelige tidsskrifter samt publicerede egne relevante studier. Endvidere er nyere og særligt vigtige enkeltstudier medtaget, ligesom der er taget særligt hensyn til tilgængelige danske undersøgelser. En række omtalte forhold er ikke underbygget med referencer i denne rapport, og interesserede må henvende sig til Vidensråd for Forebyggelses sekretariat for at søge oplysning om eventuelle referencer bag disse udsagn.

Rapporten består indledningsvis af to kapitler, der beskriver sammenhængene mellem henholdsvis overvægt og dødelighed og overvægt og sygelighed samt livskvalitet. Dernæst følger et kapitel, der beskriver, hvad man kan forvente af et vægttab i forhold til helbredet. Disse kapitler lægger op til de efterfølgende kapitler, der redergør for, hvorledes et vægttab blandt overvægtige påvirker henholdsvis dødeligheden og sygeligheden. I det efterfølgende kapitel samles der op på disse konklusioner, og det diskuteres, hvordan virkningerne af et vægttab kan fortolkes i relation til overvægtiges helbred. I kapitlet 'En strategi for bekæmpelse af dødelighed og syglighed blandt overvægtige?' perspektiveres der over et fremadrettet interventionsprogram. I det afsluttende kapitel foreslås en biologisk samlende strategi, der giver et kvalificeret bud på de underliggende mekanismer, som kæder overvægt sammen med kronisk sygdom. Bagerst i rapporten er der en engelsk oversættelse af rapportens hovedkonklusioner og perspektivering (summary) samt en ordliste, der indeholder korte forklaringer på en række af de anvendte fagudtryk.

Ansvaret for fejl og mangler påhviler alene forfatterne.

Revidering 2015

Denne rapport er en opdatering af første udgave, der udkom i 2013. Opdateringen omfatter nye videnskabelige undersøgelser, der er publiceret efter rapportens offentliggørelse. Vi har kun medtaget litteratur som ændrer eller styrker rapportens oprindelige konklusioner eller tilføjer nye afgørende nuancer til de emner som rapporten diskuterer. Opdateringen af rapporten er foretaget af arbejdsgruppens medlemmer og er afsluttet i efteråret 2014.

HOVEDKONKLUSIONER OG PERSPEKTIVERING

Overvægt, dødelighed og sygelighed
Højt BMI er forbundet med en højere dødelighed. Jo større kroppens fedtmasse er, jo højere er dødeligheden, mens den fedtfrie masse har modsatrettet sammenhæng med dødeligheden. Fedtmassen på og i bugen (den abdominale fedme) ser ud til at være hovedansvarlig for relationen mellem højt BMI og dødelighed, mens fedtmassen omkring hofter og lår (den gluteo-femorale region) måske ligefrem er gavnligt. Der er stærke sammenhænge mellem højt BMI og øget risiko for senere sygdom, meget udtalt for type 2-diabetes. Da mange af de sygdomme, der er forbundet med højt BMI, også kan fremkalde et vægttab, før de er opdaget, kan sammenhængen mellem BMI og sygdomsrisiko være maskeret eller undervurderet (et forhold, der kaldes revers kausalitet).

Sammenhængen mellem BMI og sygelighed ser ud til især at være forårsaget af bugfedmen og dens sammenhæng med metabolisk syndrom. Det er ikke muligt ud fra de foreliggende studier at afgøre, hvor grænsen mellem normalvægt og overvægt bør ligge, hvis ønsket er at identificere de overvægtige, som skal anbefales at tabe i vægt for derved at mindske risikoen for sygdom og død.

Forventninger til vægttabs virkning på helbred
At overvægt er forbundet med overdødelighed og højere sygelighed skaber umiddelbart en forventning om, at vægttab følges af en lavere dødelighed og sjældnere udvikling af sygelighed. Forventningen støttes af, at man ved vægttab ser betydelige forbedringer i alle risikofaktorer i det metaboliske syndrom, og af forbedring i sygelighed og dødelighed efter bariatrisk kirurgi for svær fedme. Enkelte kliniske interventionsstudier har vist et fald i dødelighed efter vægttabsbehandling (givet for blodtryksforhøjelse og knæartrose).

Vægttab, dødelighed og sygelighed
Dødeligheden efter vægttab hos overvægtige er belyst i befolkningsundersøgelser, hvor deltagerne er blevet undersøgt mindst to gange. Underliggende sygdom, der både medfører vægttab og overdødelighed vil være en alvorlig fejlkilde (revers kausalitet), som søges undgået ved at fokusere på studier af tilsigtet vægttab. De relativt få studier af tilsigtet vægttab hos overvægtige (gennemsnitligt BMI 25-30) uden andre erkendte helbredsproblemer peger samlet på, at vægttabet følges af en vis overdødelighed. Der er relativt få undersøgelser af virkningen af vægttab på den senere forekomst af panoramaet af sygdomme hos overvægtige. Risikoen for, at den aktuelle sygdom, før den er opdaget, har fremkaldt et vægttab, vil tendere til at maskere en eventuel gavnlig virkning af vægttabet. Enkelte større befolkningsundersøgelser har dog vist et fald i forekomsten af type 2-diabetes, hjertekarsygdomme og cancer efter tilsigtet vægttab. Det er usikkert, om vægttab forbedrer livskvaliteten.

Fortolkning af virkningen af vægttab og den optimale strategi
Trods de betydelige metodiske problemer er der alligevel en åben vej til en brugbar fortolkning. Vægttabet kan have skadelige virkninger, der kombineres med gavnlige virkninger, og balancen mellem de to modsatrettede virkninger kan afgøre, om der samlet ses en skadelig eller gavnlig virkning. Vægttab kunne have de forventede gavn-

lige virkninger ved forbedringerne i det metaboliske syndrom. Vægttabet kan være skadeligt på forskellig vis, men samtidigt tab af masse fra andre organer end fedtvævet (den fedtfrie masse) og tab af formentligt gavnlig fedtmasse fra depoterne omkring hofter og lår synes plausibel.

Fysisk aktivitet vil kunne modvirke tabet i den fedtfrie masse, og enkelte undersøgelser peger på, at vægttab ledsaget af fysisk aktivitet kan mindske dødeligheden.

De mulige gavnlige virkninger af et netto vægttab over en længere periode, måske flere år, kan være maskeret af mellemliggende større vægttab fulgt af de uvægerlige vægtstigninger. Samlet set er vægtsvingninger ledsaget af øget sygelighed og dødelighed.

Den overvægtige del af befolkningen er ikke den relevante målgruppe for bekæmpelse af den sygelighed og dødelighed, der ellers ledsager overvægt. Det er snarere gruppen med forhøjet taljeomkreds for givent BMI, og blandt dem, den gruppe der har udviklet tegn på metabolisk syndrom. Derfor vil den optimale strategi umiddelbart være et screeningsbaseret interventionsprogram rettet mod personer i risiko. Evidensen for, at en sådan screening med efterfølgende intervention er nyttig, målt på overlevelse og nedsat sygelighed, er for nuværende manglende, men er genstand for undersøgelser i flere studier nationalt og internationalt.

Et forslag til en samlende biologisk teori om konsekvenserne af overvægt

Fedtdråberne (der kemisk består af såkaldt triglycerid) i cellerne er biologisk neutrale, idet de ikke i sig selv er skadelige, men der er en individuel øvre grænse for ophobning af fedtet i de normale fedtdepoter, specielt i underhuden og i regionen omkring hofte og lår. Når grænsen er nået, og der stadig er overskud af fedt, begynder ophobningen af triglyderid at ske uden for de normale fedtdepoter, bl.a. i fedtvævet i og på bugen og i væv og organer uden for fedtvævet (såkaldt ektopisk aflejring). Hvis fedtsyrerne ikke kobles på glycerol i triglycerid eller anvendes i stofskiftet som energikilde, medfører de celledød, inflammation og arvævsdannelse (fibrose). Dette ledsages af insulinresistens og udvikling af det metaboliske syndrom.

Reduktion af tilførslen af fedtsyrer ved energirestriktion og øget forbrænding af fedtsyrerne ved øget fysisk aktivitet kan bremse og eventuelt helt ophæve denne skadelige virkning af fedtsyrerne.

Anbefalinger

På det foreliggende grundlag er forebyggelse af vægtstigning, både fra normalvægt til overvægt og blandt de overvægtige, afgørende. Der er ikke for nærværende grundlag for at opfordre den overvægtige del af befolkningen uden overvægtsrelaterede erkendte helbredsproblemer til et vægttab i håb om at nedsætte dødelighed. Dette er i overensstemmelse med tidligere vejledninger fra Sundhedsstyrelsen og Dansk Selskab for Almen Medicin (3). Selvom det synes ideelt, er der endnu ikke grundlag for at iværksætte screeningsbaserede interventionsprogrammer rettet mod de overvægtige for at finde og behandle dem med den skadelige bugfedme eller med tegn på det metaboliske syndrom, før de selv henvender sig og beder om hjælp. Gennemgangen af den foreliggende evidens giver ikke anledning til tvivl om grundlaget for at opfordre til at følge de almindelige anbefalinger om sund livsstil med hensyn til kost og fysisk aktivitet for de overvægtige (se også side 63).

Perspektivering

Der er behov for en stor forskningsindsats for at finde gennemførlige veje til effektiv løsning af

helbredsproblemerne forbundet med den store udbredelse af overvægt i befolkningen. Dette vedrører både forebyggelse af helbredsproblemerne blandt de endnu raske overvægtige og forebyggelse af yderligere vægtstigning blandt overvægtige (se også kapitel 7).

1

OVERVÆGT OG DØDELIGHED

HVILKEN SAMMENHÆNG ER DER MELLEM KROPSVÆGTEN OG DØDELIGHEDEN? I DETTE KAPITEL BESKRIVES DENNE SAMMENHÆNG, OG HVORVIDT DEN AFHÆNGER AF, OM SYGDOMME ELLER ANDRE FORHOLD HAR ÆNDRET KROPSVÆGTEN. DESUDEN DISKUTERES BETYDNINGEN AF KROPPENS SAMMENSÆTNING AF FEDTMASSE OG FEDTFRI MASSE SAMT FEDTMASSENS FORDELING PÅ KROPPEN.

SAMMENFATNING

At overvægt er statistisk forbundet med overdødelighed er meget gammel og stadig gældende viden. På grund af højdens indflydelse på kropsvægten og på dødeligheden skal kropsvægtens egen betydning justeres for højden, hvilket sker med beregning af Body Mass Index (BMI). Sammenhængen mellem BMI og dødelighed er U-formet, således at både højt og lavt BMI er ledsaget af en højere dødelighed. Mange andre forhold påvirker denne statistiske sammenhæng, men højt BMI ser ud til at forårsage en højere dødelighed. Jo større kroppens fedtmasse er, jo højere er dødeligheden, mens den fedtfrie masse har modsatrettet sammenhæng med dødeligheden. Fedtmassen på og i bugen ser ud til at være hovedansvarlig for relationen mellem højt BMI og dødelighed, mens fedtmassen omkring hofter og lår ikke har denne sammenhæng, og måske endda er gavnligt.

INDLEDNING

Overvægt og svær overvægt defineres som en ophobning af fedt i kroppen i en sådan grad, at det er skadeligt for helbredet og øger dødeligheden, idet det antages, at fedtophobningen er årsag til helbredsproblemerne. Sammenhængen er meget gammel viden – Hippokrates beskrev det for ca. 2.500 år siden: "De som af statur er meget velnærede, lider oftere en pludselig død end de magre." Siden slutningen af 1800-tallet er der fremstillet utallige statistiske opgørelser over sammenhængen mellem kropsvægt, højde og dødelighed hos millioner af mennesker, og indtil 1970'erne overvejende af forsikringsselskaberne (4;5). En afgørende kritik af disse undersøgelser var, at selvudvælgelsen af personer, der tegner forsikringer, meget vel kunne indebære, at resultaterne ikke kan overføres til den generelle befolkning. Endvidere tog undersøgelserne ikke hensyn til andre risikofaktorer, som kunne være skævt fordelt i forhold til kropsvægten. Undersøgelserne kunne således være behæftet med confounding. Siden 1970'erne har epidemiologer analyseret store kohorter for at undgå disse fejlkilder. En af de første, og stadig blandt de største, var en opgørelse over ca. 1 million norske kvinders og mænds dødelighed i løbet af 10 år efter måling af højde og vægt ved de obligatoriske tuberkulosescreeninger (6). En væsentlig kritik af denne

undersøgelse er, at den ikke har taget hensyn til tobaksrygning, som almindeligvis forekommer hyppigere ved lavere kropsvægt, og som jo i sig selv øger dødeligheden betragteligt. Flere meget store undersøgelser (7-9) og metaanalyser (10;11), hvor der er taget hensyn til sådanne forhold, er publiceret de seneste år. I januar 2013 publiceredes en metaanalyse omfattende 97 kohortestudier med 2,88 millioner deltagere og 270.000 dødsfald (12). Resultaterne af disse undersøgelser er basis for gennemgangen i det følgende.

Body Mass Index (BMI)

Da vægten gennemsnitligt er højere, og dødeligheden lavere, jo højere personerne er, skal analyser af kropsvægtens selvstændige betydning for dødeligheden altid korrigeres for højden. De sidste ca. 40 år er det såkaldte Body Mass Index (BMI = vægt i kg / (højde i m)^2), oprindeligt introduceret af Quetelet i det 19. århundrede, blevet udbredt. Ved at dividere vægten med højden (i 2. potens) korrigerer man for den fedtfri masses bidrag til kropsvægten, og man får derfor en stærkere sammenhæng mellem BMI og fedtmasse end mellem kropsvægt og fedtmasse, om end der fortsat er en betydelig variation i størrelsen af fedtmassen i forhold til den fedtfri masse, der består af muskler, organer, knogler m.m., ved givent BMI.

BMI og dødelighed

Alle ovennævnte undersøgelser viser højere dødelighed, jo højere BMI er over normalvægten, og også at kropsvægt under normalvægten er forbundet med højere dødelighed. Dette giver, som det ses på figur 1.1, en U-formet sammenhæng mellem BMI og risikoen for at dø. Bemærk at figurerne viser den relative risiko for at dø (hazard ratio) i forhold til bunden i U-kurverne. Dødeligheden blandt rygerne er for alle niveauer af BMI betydeligt højere end for ikke-rygerne – og dermed højere end for alle deltagere i undersøgelserne. Den højere dødelighed skyldes sygdom, og ikke ulykker eller selvmord. Det gælder for alle etniske grupper, for begge køn og i alle aldersgrupper, og det gælder fra tidspunktet for målingen og mange år derefter. En dansk undersøgelse har vist, at mænd, der starter deres voksne liv som svært overvægtige (BMI≥31), har en konstant dobbelt så høj dødelighed op til 80-års alderen (13) sammenlignet med en tilfældigt udtrukket gruppe fra den samme befolkningsgruppe.

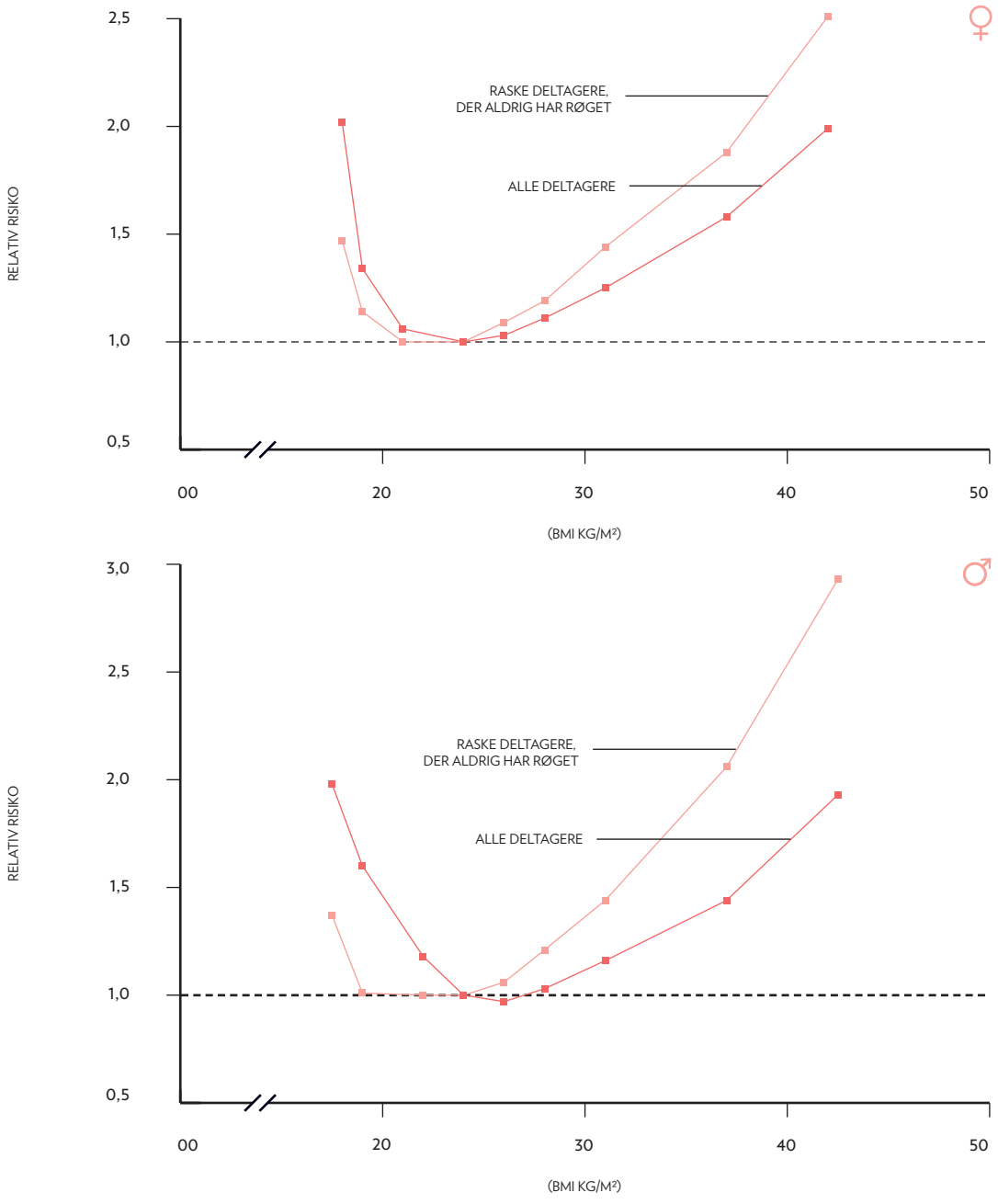
Optegnes sandsynligheden for at være i live ved hver alder, sådan som det ses i figur 1.2, resulterer denne konstante højere risiko for at dø i et tab på ca. 8 år i levetid, forstået sådan, at halvdelen af de svært overvægtige er døde ca. 8 år før, halvdelen af kontrolgruppen er døde.

Den laveste dødelighed og grænsen mod overvægt

Der er stor usikkerhed om, hvilket BMI der er forbundet med den laveste dødelighed, og om hvor stærk sammenhængen er mellem BMI og dødelighed over punktet med den laveste dødelighed, og derfor også hvor grænsen går mellem 'normalvægt' og 'overvægt'. Traditionelt defineres grænsen som den vægt, over hvilken der er en større helbredsrisiko, manifesteret i en højere dødelighed. WHO har meldt ud, at grænsen er ved BMI=25 (14). Intervallet BMI 25-30 kaldes moderat overvægt, og fra BMI 30 og opefter betegnes som svær overvægt eller fedme. Flere nylige undersøgelser og især den nylige metaanalyse (12) kunne tyde på, at grænsen for overvægt burde rykkes op, måske helt op til BMI 30. Før dette gøres, er det imidlertid nødvendigt at tage hensyn til en række andre forhold. Faktorer som etnicitet, køn, og alder samt andre risikofaktorer, såsom tobaksrygning, alkoholindtag og fysisk aktivitet påvirker dødeligheden. De kan være skævt fordelt hen over BMI-niveauerne, så man får et falskt indtryk

→ FIGUR 1.1

Relativ risiko (hazard ratio) for død (af alle årsager) i forhold til BMI for henholdsvis alle deltagere i undersøgelsen og for raske deltagere, der aldrig havde røget. Deltagerne var raske, hvis ikke de havde kræft eller hjertekarsygdom ved indgang i studiet. I analysen er der justeret for alkoholindtagelse, uddannelsesniveau, civilstand og fysisk aktivitet (10).



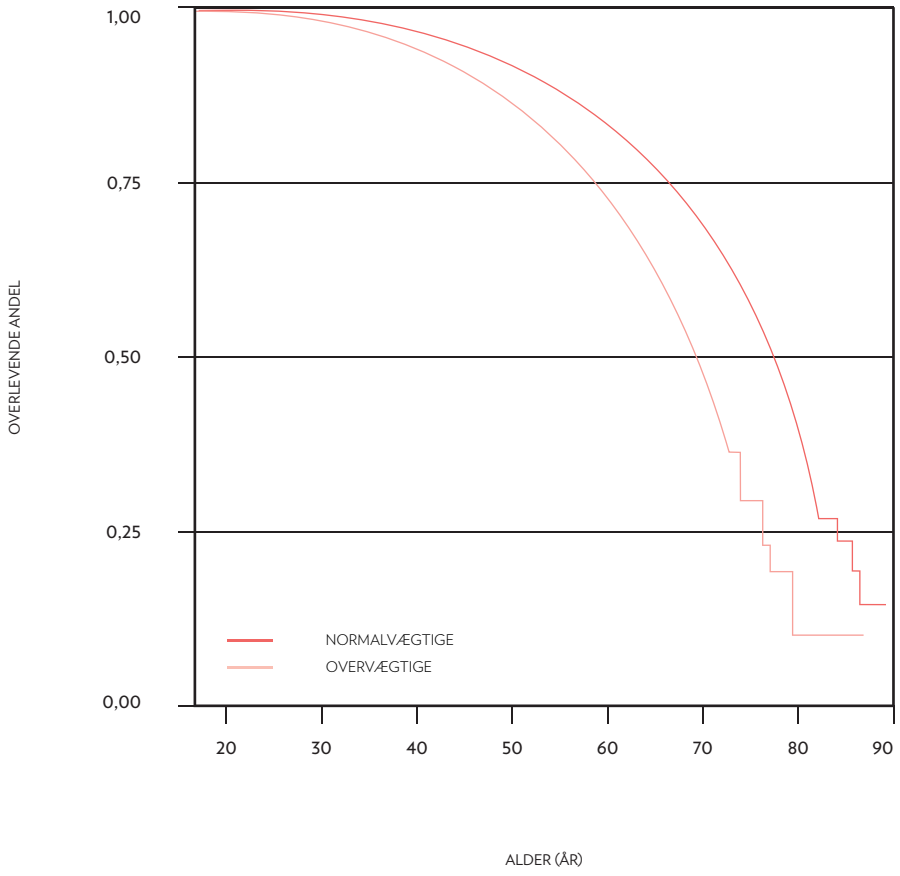
af BMI's betydning for dødeligheden (confounding). De kan også påvirke sammenhængen på en sådan måde, at BMI's betydning for dødeligheden er forskellig i forskellige undergrupper, for eksempel blandt rygere og ikke-rygere (såkaldt effektmodifikation) sådan som figur 1.1 viser. Særlige centrale og uløste problemer knytter sig til betydningen af BMI-historien før målingen, kropssammensætning og kropsform.

Sammenlignelighed af forskelligt BMI

Ved studier af sammenhængen mellem BMI og dødelighed er et afgørende problem at sikre sammenlignelighed mellem personer med forskelligt BMI. Hvad angår de forskellige faktorer nævnt ovenfor, hvor tobaksrygning især har været i fokus, kan det klares med statistiske redskaber, men det forudsætter, at faktorerne er kendte og kan bestemmes. Gruppen af personer med formodet normalt BMI i undersøgelsen kan være blandet op

→ FIGUR 1.2

Figuren viser "overlevelseskurver" fra starten af mænds voksne liv (ved session) til ca. 85-års alderen, for henholdsvis en kontrolgruppe af unge mænd og en gruppe overvægtige (BMI≥31kg/m²). Det fremgår, at de mest overvægtige gennem hele livet har en mindre overlevelse og mister ca. 8 leveår i forhold til kontrolgruppen (venstreforskydningen af kurven for de overvægtige) (13)



med personer, som har tabt i vægt som følge af uopdaget sygdom eller andre helbredsskadelige forhold, der øger dødeligheden. Det vil medføre, at dødeligheden i den tilsyneladende normale gruppe bliver kunstigt forhøjet, og dødeligheden forbundet med overvægt vil være kunstigt formindsket sammenlignet med gruppen af tilsyneladende normalvægtige (disease confounding). Kritikken af forslag om at øge grænsen for normalvægt beror på dette forhold, ikke mindst på baggrund af den seneste metaanalyse (12), hvor 'normalvægt' blev defineret som BMI mellem 18,5 og 25 som oprindeligt vedtaget af WHO, men hvor dødeligheden ved de lave BMI-værdier i dette interval meget vel kan være øget af underliggende sygdom eller risiko herfor.

På baggrund af den generelle stigning i BMI i befolkningerne vil relativt få have de lave BMI-værdier i normalområdet. Blandt dem, der har så lave værdier, vil der formentligt nu om dage - sammenlignet med tidligere - være en øget sandsynlighed for, at det skyldes sygdomsfremkaldt vægttab. I modsat retning vil trække en vægtforøgelse som følge af sygdomsfremkaldt væskeophobning i kroppen (ødemer). Også en vægtstigning i sig selv er - sammenlignet med stabil vægt på det ved stigningen opnåede niveau - generelt ledsaget af øget dødelighed. Det har vist sig meget vanskeligt, for ikke at sige umuligt, at gardere sig mod disse fejlkilder i de store befolkningsundersøgelser, der ellers skal til for at bestemme dødeligheden. De seneste år er der imidlertid udviklet en teknik, der omgår mange af den slags confounding-problemer (instrumental-variabel analyse). En sådan analyse bekræfter, at højere BMI medfører højere dødelighed (15).

Fedt og fedtfri kropsmasse

Et andet problem er, at BMI i sagens natur er en sammensat størrelse, nemlig summen af kroppens fedtmasse og fedtfrie masse. Der er en ret tæt sammenhæng mellem størrelsen af fedtmassen og BMI, men for samme BMI kan der alligevel være meget store forskelle mellem personer i, hvor meget fedtmasse i forhold til fedtfri masse de har (strækkende sig fra fx såkaldte 'tyndfede' til 'body builders' med samme BMI). Spørgsmålet er, om BMI's sammenhæng med dødeligheden beror på fedtmassen, den fedtfrie masse eller begge dele? En undersøgelse af tykkelsen af det subkutane fedt målt på rutinemæssige røntgenundersøgelser som led i tuberkulosescreening viste en klar sammenhæng med dødeligheden (16).

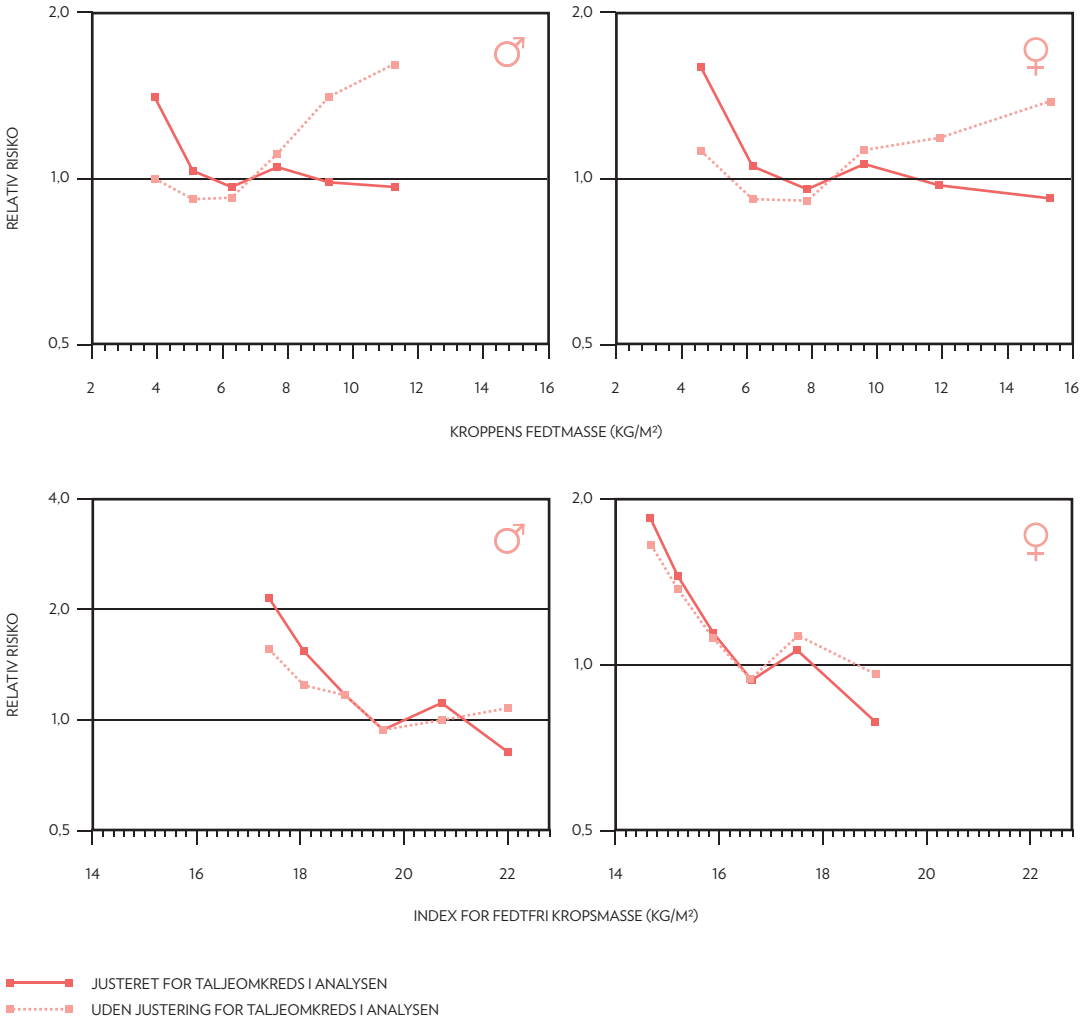
Resultater fra en enkelt undersøgelse tyder på, at dødeligheden er højere, jo større fedtmassen er over et vist minimum, mens dødeligheden er lavere, jo større den fedtfrie masse er indtil et vist niveau, over hvilket der ikke længere er sammenhæng med dødeligheden (17). Den U-formede sammenhæng mellem BMI og dødelighed kan ses som en kombination af de modsatrettede sammenhænge mellem fedtmassen og dødeligheden og mellem den fedtfrie masse og dødeligheden. Sammenligningen af normalvægtige og overvægtige kan således være en sammenblanding af kombinationer af stor og lille fedtmasse samt henholdsvis stor og lille fedtfri masse (se figur 1.3).

Fedtfordeling på kroppen

Et tredje problem er, at personer med samme BMI også kan have meget forskellig fordeling af fedtmassen på kroppen. Dette har vist sig at have stor betydning for sammenhængen med dødeligheden. Det er særlig vigtigt at skelne mellem de kropsformer, hvor fedtmassen er lejret på og i bugen, og dem, hvor fedtmassen er lejret omkring hofterne og på lårene, som måles med henholdsvis talje- og hofteomkredsen. Ved samme BMI har det vist sig, at dødeligheden er større, jo større taljeomkredsen er, og dødeligheden er mindre,

→ FIGUR 1.3

Relativ risiko for død (af alle årsager) i forhold til henholdsvis index for kroppens fedtmasse (kg/m²) og index for fedtfri kropsmasse (kg/m²) for mænd og kvinder. De fuldt optrukne linjer viser resultater, hvor der er justeret for taljeomkreds i analysen, mens de stiplede linjer er uden justering for taljeomkreds.

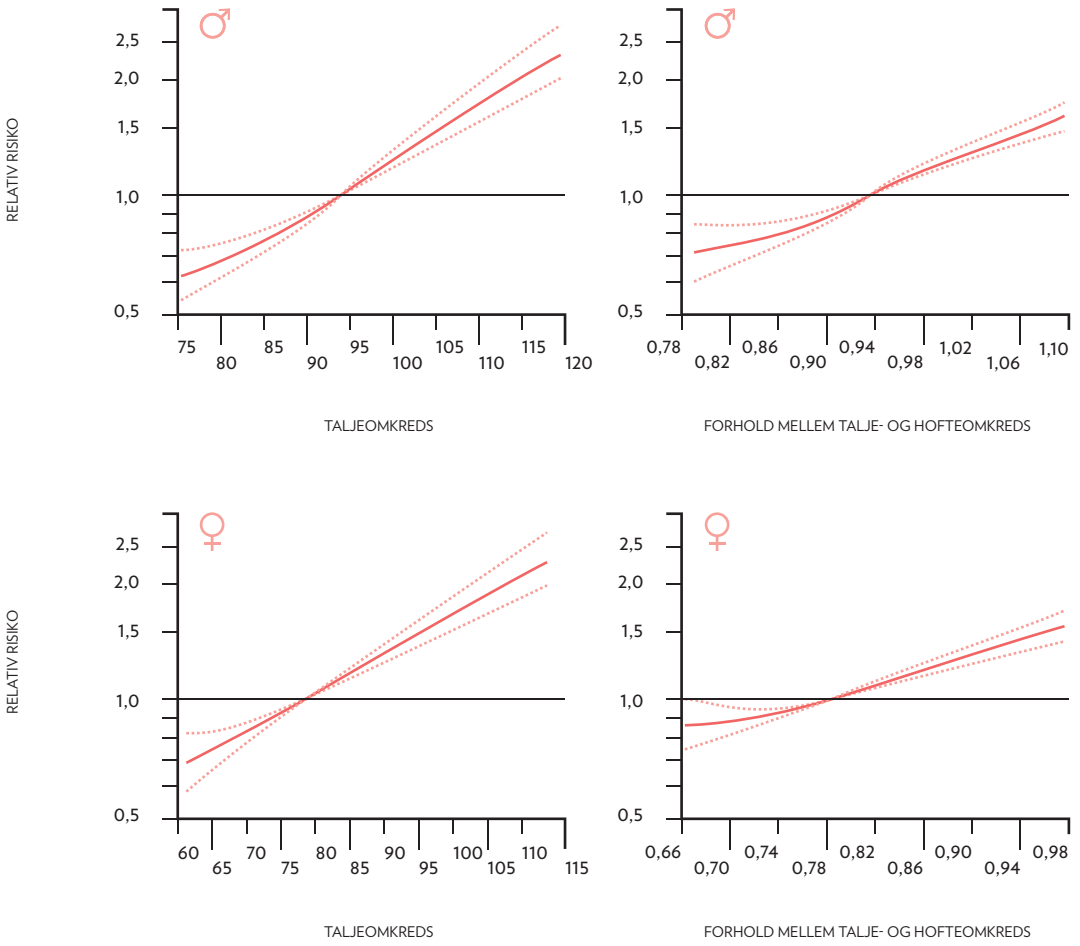


jo større hofteomkredsen er. Dette gælder i hele området fra små til store BMI-værdier (9;18-20) (se figur 1.4).

Faktisk ser det ud til, at hele sammenhængen mellem overvægt og dødelighed og mellem fedtmasse og dødelighed kan forklares af sammenhængen mellem taljeomkredsen og dødeligheden (21). Den afgørende komponent ser ud til at være mængden af fedt inde i bugen (visceralt fedt), som er stærkt forbundet med dødeligheden (22).

→ FIGUR 1.4

Relativ risiko for død (af alle årsager) i forhold til henholdsvis taljeomkreds og forholdet mellem talje- og hofteomkreds for mænd og kvinder. I analysen er der justeret for BMI, højde, rygning, uddannelsesniveau, alkoholforbrug og fysisk aktivitet. Fuldt optrukkede linjer indikerer den relative risiko, mens de stiplede linjer indikerer 95%-sikkerhedsintervaller (9).



Sammenligningen af normalvægtige og overvægtige bliver således sammenblandet med forskellige kombinationer af talje- og hofteomkreds, og det svækker yderligere mulighederne for at byde på en fast nedre grænse for overvægt ud fra BMI.

2

OVERVÆGT, SYGELIGHED OG LIVSKVALITET

HVILKEN SAMMENHÆNG ER DER MELLEM BMI OG DEN SENERE FOREKOMST AF SYGDOM HOS OVERVÆGTIGE, OG HVILKE SYGDOMME OPTRÆDER HYPPIGERE HOS OVERVÆGTIGE? DET BESKRIVES NÆRMERE I DETTE KAPITEL, OG DESUDEN REDEGØRES FOR, HVORDAN OVERVÆGTEN FORÅRSAGER DEN FORØGEDE RISIKO FOR SYGDOM, SAMT FOR HVORLEDES OVERVÆGT PÅVIRKER PERSONERNES LIVSKVALITET.

SAMMENFATNING

At overvægt er statistisk forbundet med højere risiko for udvikling af både type 2-diabetes og hjertekarsygdomme er meget gammel og stadig gældende viden. Panoramaet af sygdomme, der er forbundet med overvægt, er meget stort og bliver stadigt udvidet. I modsætning til den U-formede sammenhæng med dødeligheden er der oftest mere monotone sammenhænge, dvs. uden U- eller J-formen, mellem BMI og øget risiko for senere sygdom, idet det er forskellige sygdomme, der er forbundet med hhv. højt og lavt BMI. Da mange af de sygdomme, der er forbundet med højt BMI også kan fremkalde et vægttab, før de er opdaget, kan sammenhængen mellem BMI og sygdomsrisiko være maskeret eller undervurderet. Det ser ud til, at højt BMI forårsager betydeligt forhøjet risiko for type-2 diabetes og hjertekarsygdomme. Sammenhængen mellem BMI og sygelighed ser ud til især at være forårsaget af bugfedmen og dens sammenhæng med metabolisk syndrom (forhøjet blodtryk, dyslipidæmi, nedsat glukosetolerance, baseret på insulinresistens). Overvægt og vægtstigning er forbundet med forringet livskvalitet.

INDLEDNING

De sygdomme, der medfører den øgede dødelighed forbundet med overvægt, er naturligvis udtryk for en meget mere omfattende sygelighed, som forekommer med øget risiko, jo mere overvægtig man er. Også dette forhold er velkendt og beskrevet allerede af Hippokrates: "Korpulens er ikke bare en sygdom i sig selv, men et varsel om andre". For 2.600 år siden beskrev den indiske læge Sushruta, at der er en sammenhæng mellem overvægt og forekomst af diabetes og hjertelidelser.

BMI og sygdomspanoramaet

Omfattende undersøgelser af store befolkningsgrupper fulgt gennem lang tid har afsløret, at overvægt, sammenlignet med normalvægt, er ledsaget af forøget risiko for et meget bredt panel af sygdomme og helbredsproblemer (14;23;24). De mest dominerende er type 2-diabetes, forhøjet blodtryk, alle former for arteriosklerotisk betingede karsygdomme (hjerte, hjerne, nyrer og ben), flere cancerformer (tyktarm, nyre, livmoder, bryst (efter menopausen), m.fl.), non-alkoholisk fedtleversygdom (fedtlever, fedtleverbetændelse,

skrumpelever), astma, galdesten, artrose (især i knæene), urinsyregigt, lænderygsmerter samt urininkontinens hos kvinder. Seksuel dysfunktion ses hos mænd, polycystisk ovarie syndrom hos kvinder, og for begge køn er overvægt forbundet med nedsat fertilitet (25). Efterhånden som undersøgelsesgrundlaget udvides, kommer stadig nye til, for nylig for eksempel depression (26), alvorlige infektioner (24), Alzheimers sygdom (27) og dissemineret sklerose (28). Samlet giver de mange helbredsproblemer knyttet til overvægt anledning til øget sygefravær i arbejdslivet (29) og øget risiko for førtidspensionering (30).

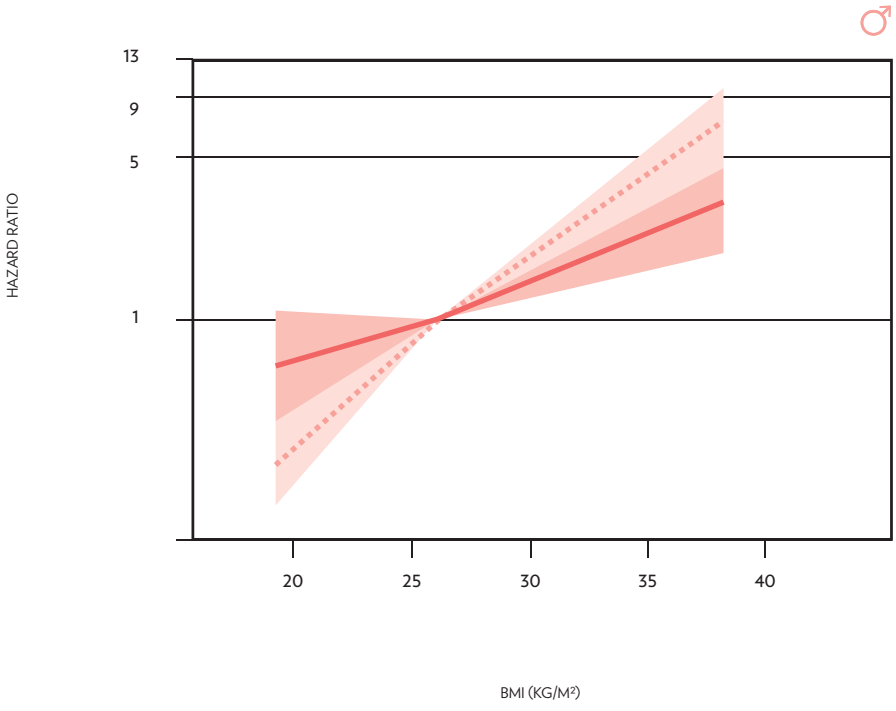
Monotone sammenhænge mellem BMI og sygdomsrisiko

I modsætning til dødeligheden er der for de fleste af disse sygdomme – som det ses af figur 2.1 og figur 2.2 for type 2-diabetes – ikke tale om den samme U-formede sammenhæng, hvor også lavt BMI er knyttet til øget risiko, men en monoton og jævnt stigende eller faldende sammenhæng mellem BMI og risikoen for de enkelte sygdomme.

Den højere dødelighed ved lavt BMI er betinget af andre sygdomme, ofte tæt relateret til tobaksrygning, som for eksempel kronisk obstruktiv lunge-

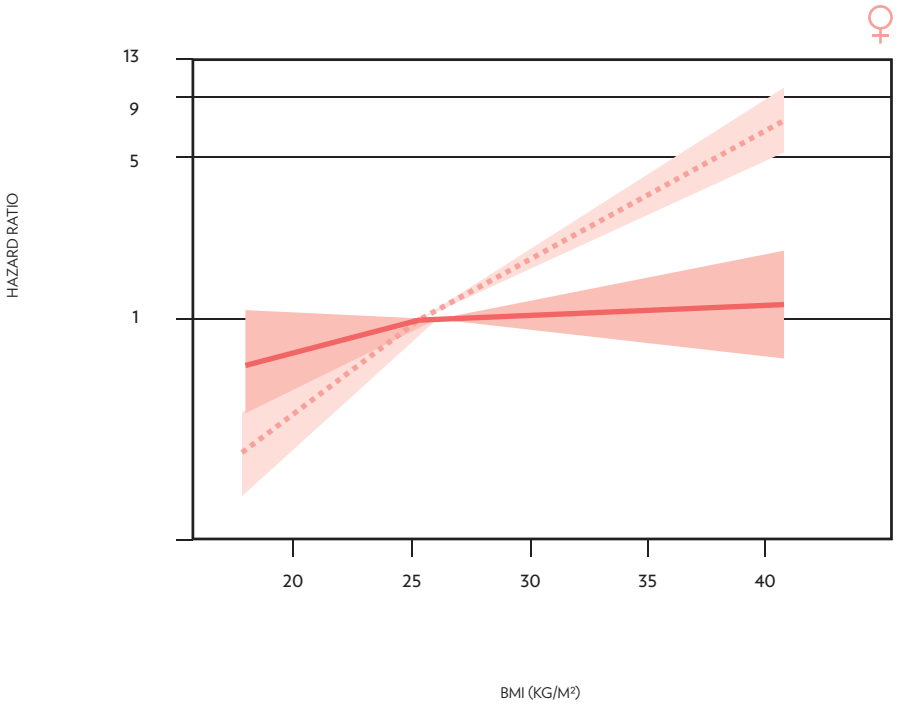
→ FIGUR 2.1

Sammenhængen (Hazard ratio) mellem BMI og type 2-diabetes for mænd. Den stiplede kurve viser resultaterne uden kontrol for taljeomkreds i analyserne, mens den fuldt optrukne kurve viser resultaterne, hvor der er justeret for taljeomkreds. De markerede områder repræsenterer 95%-sikkerhedsintervaller. I analysen er der justeret for alder, kroniske sygdomme, kost og energiindtag, drikkemønster, sportsdeltagelse samt uddannelsesniveau. Data er fra det danske studie "Kost, kræft og helbred" (85)



→ FIGUR 2.2

Sammenhængen (Hazard ratio) mellem BMI og type 2-diabetes for kvinder. Den stiplede kurve viser resultaterne uden kontrol for taljeomkreds i analyserne, mens den fuldt optrukne kurve viser resultaterne, hvor der er justeret for taljeomkreds. De markerede områder repræsenterer 95%-sikkerhedsintervaller. I analysen er der justeret for alder, kroniske sygdomme, kost og energiindtag, drikkemønster, sportsdeltagelse samt uddannelsesniveau. Data er fra det danske studie "Kost, kræft og helbred"(85).



sygdom og lungekræft (15). Sammenligningen af BMI's relation til dødelighed og til sygelighed kompliceres dog af, at der for en række sygdomme, især hjertekarsygdommene, synes at være en omvendt relation til prognosen blandt dem, der er blevet syge (det såkaldte obesity paradox), således at overlevelsen er bedre for dem med forøget BMI, men ikke for dem med forøget taljeomkreds eller talje-hofte ratio (31).

Metodeproblemer

De metodemæssige problemer beskrevet i forrige kapitel om sammenhængen mellem BMI og dødelighed, gør sig også gældende for sammenhængen mellem BMI og sygelighed. Der er således tilsvarende vanskeligheder med rækken af andre forhold, der kan skabe confounding og effekt-modifikation, blandt andet etnicitet, køn, alder og andre risikofaktorer, såsom tobaksrygning, alkoholindtag og fysisk aktivitet, og de særlige problemer knyttet til kropssammensætning, kropsform samt BMI-historien før målingen (32) er ligeså aktuelle her. Dog har den nye teknik 'instrumentalvariabel analyse' i et enkelt studie bekræftet, at der er en årsagssammenhæng mellem BMI og risikoen for iskæmisk hjertesygdom (33). Som for dødeligheden er disse sygdomme i højere grad forbundet med forøget taljeomkreds (og mindre

hofteomkreds) end med overvægt målt ved BMI (20;34;35), omend billedet ikke er helt så klart som for dødeligheden og heller ikke helt så grundigt undersøgt som for dødeligheden.

Det metaboliske syndrom

Hvis man undersøger overvægtige, vil en del af dem, flere jo mere overvægtige, fremvise tegn på såkaldt metabolisk syndrom, som er en samlebetegnelse for tilstedeværelse af forstyrrelser i kroppens metabolisme (36). Syndromet er blevet defineret lidt forskelligt med hensyn til, hvilke forstyrrelser der hører med (nogle inddrager overvægt eller bugfedme, andre ikke, nogle inddrager type 2-diabetes, andre ikke), og i hvor udtalt de skal være afvigende. De centrale komponenter i det metaboliske syndrom omfatter følgende:

- Insulinresistens
- Nedsat glukosetolerance
- Forandret fedtstofprofil i blodet (dyslipidæmi)
- Forhøjet blodtryk

Den afgørende faktor i syndromet, som formodes at ligge til grund for de øvrige, er insulinresistensen.

Metabolisk syndrom og sygdomsrisiko

Tilstedeværelse af komponenter af det metaboliske syndrom indebærer en ekstra forhøjet risiko for senere sygdom, især for type 2-diabetes og de arteriosklerotiske karsygdomme (2;36-38). Hovedparten af den sygelighed og dødelighed, der følger med overvægt, ser ud til at kunne forklares ved det metaboliske syndrom, men syndromet udvikles i forskellig grad og kun hos en del af de overvægtige, ligesom mange, som ikke er overvægtige, også har udviklet det. Dette skyldes formentligt, at syndromet er meget tættere forbundet med forøget taljeomkreds, også ved lave BMI-niveauer, end med BMI som sådan, og nogle definitioner af syndromet indeholder også bugfedme. Vægtstigning er ligesom for dødeligheden forbundet med forøget risiko for metabolisk syndrom og for de sygdomme, metabolisk syndrom er en risikofaktor for, specielt type 2-diabetes (39).

Livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet (Health-Related Quality Of Life, HRQOL) kan betragtes som et overordnet mål for en persons helbred, der beskriver personernes opfattelse af deres fysiske, psykiske og sociale funktion, velbefindende, stigmatisering og deres evne til at klare sig igennem den givne situation. HRQOL måles med spørgeskemaer, hvoraf det mest anvendte er SF36. Det indeholder forskellige elementer til belysning af personernes fysiske helbred (fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, smerte og alment helbred) og psykiske helbred (energi, social funktion, psykisk betingede begrænsninger og psykisk velbefindende). Det er et såkaldt "generisk" redskab. Det betyder, at det kan bruges, uanset om en sygdom er til stede eller ej. Sygdomsspecifikke livskvalitetsskemaer måler virkninger på livskvaliteten af den specifikke tilstand, man ønsker at undersøge, og de er også udviklet til overvægtige.

Der er bred enighed om, at vægtstigning og overvægt er forbundet med forringet livskvalitet, også uden ledsagende sygdomme forbundet med overvægten (40-42), og det gælder også for bugfedmen (42). Kombineres livskvalitetsmålene med levetid ved svær overvægt fås et samlet udtryk for tilstandens belastning af befolkningen: det er med dette vist, at der er sket en betydelig forværring i USA de senere år, og overvægt er blevet en lige så alvorlig belastning af folkesundheden som rygning (43).

3

FORVENTNINGER TIL EFFEKTERNE AF VÆGTTAB

HVILKE FORVENTNINGER HAR MAN TIL VÆGTTABS VIRKNING PÅ DE OVERVÆGTIGES DØDELIGHED, FREMTIDIGE SYGELIGHED OG LIVSKVALITET, OG STØTTES DISSE FORVENTNINGER AF ÆNDRINGER I DET METABOLISKE SYNDROM VED VÆGTTAB? I DETTE KAPITEL BESKRIVES DESUDEN, HVORVIDT RESULTATERNE FRA KLINISKE FORSØG MED VÆGTTAB SÅVEL SOM BARIATRISK KIRURGI FOR SVÆR FEDME KAN STØTTE DISSE FORVENTNINGER.

SAMMENFATNING

At overvægt er forbundet med overdødelighed og med øget forekomst af senere sygelighed samt forringet livskvalitet, skaber umiddelbart en forventning om, at vægttab, der fjerner eller mindsker overvægten, følges af en lavere dødelighed og sygelighed samt forbedret livskvalitet. Forventningen støttes af, at vægttab følges af betydelige forbedringer i alle risikofaktorer, der via det metaboliske syndrom har sammenhæng med risiko for senere sygdom. Fald i dødelighed efter vægttabsbehandling (for forhøjet blodtryk og knæartrose) i et par mindre kontrollerede studier viser dette. Forbedring i sygelighed og i dødelighed efter bariatrisk kirurgi for svær fedme, især den gavnlige virkning på type 2-diabetes og på risikoen for senere udvikling af type 2-diabetes, støtter tillige forventningen. Eksperimenter, hvor adgangen til føde mindskes, måske helt ned til 70 % af det normale fødeindtag, forlænger levetiden hos både celler, insekter og dyr og støtter også forventningen om en gavnlig virkning af vægttab, men betydningen hos mennesket er uafklaret.

INDLEDNING

Med udgangspunkt i sammenhængene mellem BMI og dødelighed, sygelighed og livskvalitet må det forventes, at et vægttab ved en negativ energibalance blandt personer med BMI over normalvægt vil medføre et fald i både dødelighed og sygelighed samt en forbedret livskvalitet i retning af niveauet for det lavere BMI, der opnås. Forventningen bygger på den tilsyneladende meget overbevisende logik, at man ved et vægttab, der bringer personen fra overvægt til normalvægt, har fjernet det, der forårsagede den forhøjede risiko. Man må derfor forvente, at risikoen sænkes i retningen af det niveau, man ser hos normalvægtige. Argumentet er dybt rodfæstet, allestedsnærværende, både inden for og uden for sundhedssektoren, også blandt forskere med interesse for overvægt. Opgaven er at undersøge, om det også forholder sig sådan hos overvægtige, der ønsker at tabe i vægt og opnår et vægttab. Forståelsen af helbredseffekter af et vægttab uddybes i kapitel 6.

Vægttab og forbedrede risikofaktorer

At forventningen er velbegrundet støttes også af, at et vægttab følges af betydelige forbedringer i en række af risikofaktorerne, som danner det metaboliske syndrom uanset om det er diætetisk eller medikamentelt fremkaldt vægttab (44-47, 103). Hvis disse faktorer, som beskrevet ovenfor, er hovedansvarlige for den forøgede risiko for senere sygdom og for tidlig død ved overvægt sammenlignet med normalvægt, er det klart, at man må forvente, at forekomsten nedsættes med et vægttab. Dette støttes også af store, kontrollerede interventionsstudier, hvor personer med dårlig glukosetolerance har kunnet formindske hyppigheden af overgang til type 2-diabetes betydeligt ved en ændret livsstil, der også indebar et vist vægttab (48).

Vægttab i kliniske interventionsforsøg

I to mindre randomiserede, kliniske forsøg blev vægttab afprøvet som behandling for henholdsvis knæartrose og forhøjet blodtryk hos ældre overvægtige og svært overvægtige patienter. Deltagerne blev fulgt op i en længere periode med henblik på at beskrive ændringer i dødelighed (49;50). I begge studier var der ikke nogen overdødelighed, snarere en tendens til lavere dødelighed, der blev statistisk signifikant i en metaanalyse (38% lavere dødelighed, 95 %-sikkerhedsintervaller på 2 til 60% lavere dødelighed) i gruppen, der var allokeret til vægttabsbehandling. Gevinsten i overlevelse var dog udelukkende at finde hos mændene i de to forsøg (muligvis fordi de havde bugfedme og metabolisk syndrom, hvilket dog ikke blev belyst i disse undersøgelser).

Gavnlige virkninger af bariatrisk kirurgi

Forventningen støttes yderligere af virkningerne af det meget store vedvarende vægttab hos meget svært overvægtige, der opnås ved at foretage et kirurgisk indgreb på de øverste dele af deres mave-tarmkanal (bariatrisk kirurgi). Hos disse patienter ses et betydeligt fald i risikoen for at udvikle en række af de sygdomme, der ledsager overvægt, og på længere sigt ses et fald i dødeligheden (51, 104, 105). Særligt fremtrædende er ophævelse af tilstedeværende type 2-diabetes hos de fleste samt en kraftig reduktion i risikoen for at udvikle type 2-diabetes. Denne virkning på type 2-diabetes skyldes formentligt ikke alene vægttab, men også ændringer i hormonsignalerne fra mave-tarmkanalen, da den optræder meget kort tid efter operationen.

Energibegrænsninger og levetid

Endelig støttes forventningen om gavnlig virkning af vægttab af en lang række eksperimentelle studier med vedvarende begrænsning af fødetilførsel til mange forskellige arter, lige fra gærceller, orme og myg til aber (52). Deres livslængde blev forøget betydeligt sammenholdt med livslængden for de, som blev tilbudt normal, rigelig eller let adgang til føde. Tilsvarende observationer er ikke gjort hos mennesker. Eksperimenterne er udført blandt normalvægtige individer, men også eksperimentelt vægttab hos mus gjort fede ved en kombination af udvælgelse på grundlag af genetisk profil og fodring har vist, at deres livslængde øges af et efterfølgende vægttab fremkaldt ved begrænset fodring (53).

4

VÆGTTAB OG DØDELIGHED

HVILKEN SAMMENHÆNG ER DER MELLEM VÆGTTAB OG DØDELIGHED HOS OVERVÆGTIGE UDEN ANDRE HELBREDSPROBLEMER? I DETTE KAPITEL DISKUTERES TYPEN AF UNDERSØGELSER, DER HAR BIDRAGET TIL AT BELYSE DETTE SPØRGSMÅL, OG HVORLEDES MAN UNDGÅR FEJLAGTIGE KONKLUSIONER BEROENDE PÅ, AT UNDERLIGGENDE SYGDOM BÅDE HAR MEDFØRT ET VÆGTTAB OG ØGER DØDELIGHEDEN.

SAMMENFATNING

Dødeligheden efter vægttab hos overvægtige er belyst i befolkningsundersøgelser, hvor deltagerne er blevet undersøgt mindst to gange, og hvor dødeligheden har kunnet følges i årene efter den anden undersøgelse. Underliggende sygdom, der både medfører vægttab og overdødelighed, vil være en alvorlig fejlkilde, som søges undgået ved at fokusere på studier, hvor der er information om, at vægttabet er tilsigtet. De relativt få studier, der foreligger af tilsigtet vægttab hos overvægtige (gennemsnitligt BMI 25-30), peger samlet på, at vægttabet følges af en vis overdødelighed, uden at det har været muligt at udpege bestemte årsager til denne virkning. Hos svært overvægtige (gennemsnitligt BMI ≥30) uden kendte helbredsproblemer var der derimod ikke ændringer i dødeligheden ved vægttab.

INDLEDNING

De gamle statistiske opgørelser fra forsikringsselskaberne over folk, der havde fornyet deres forsikring, tydede på, at forventninger om en lavere dødelighed efter vægttab hos overvægtige holdt stik (54). Det var dog oplagt, at den undergruppe af forsikrede, der fornyede deres forsikring, ikke uden forbehold kunne antages at vise, hvad vægttab generelt ville betyde for dødeligheden i den generelle befolkning. Evidensen for virkningen af vægttab på dødeligheden må hentes fra store, langvarige befolkningsundersøgelser.

Vægttab og dødelighed

Mange af de store befolkningsundersøgelser, der havde vist, hvordan sammenhængen er mellem BMI og dødelighed, gentog målinger af BMI nogle år senere. Dette muliggjorde opgørelser over dødeligheden i tiden efter den fornyede måling i relation til, om BMI siden den første måling havde ligget stabilt, var faldet eller steget (55;56). Undersøgelserne viste samstemmende, at personer, som havde ligget stabilt i BMI mellem målingerne, efterfølgende havde den laveste dødelighed, mens dem, som var faldet i BMI (ligesom dem der var steget i BMI) havde en forhøjet dødelighed, også når vægttabet skete fra overvægtsniveau.

Underliggende sygdom bag vægttab og overdødelighed

I lyset af at disse resultater var så afvigende i forhold til forventningen, var der naturligvis mistanke om, at de gav et fejlagtig billede af, hvad der opnås ved et vægttab. Især var der mistanke om, at vægttab kunne skyldes en underliggende sygdom eller andre helbredsskadelige forhold, som for eksempel øget forbrug af tobak eller alkohol, som også ville medføre øget dødelighed. Imidlertid viste studier, hvor der var anvendt forskellige metoder til så godt som muligt at udelukke denne forklaring, at der stadig var en forøget dødelighed blandt dem, som havde tabt i vægt (55-57).

Tilsigtet og utilsigtet vægttab

Da de metoder, der var tilgængelige til at udelukke den tilgrundliggende virkning på både BMI og dødeligheden, måske var utilstrækkelige, opstod tanken om at skelne mellem personer, der erklærede deres vægttab for tilsigtet, og personer, som havde tabt i vægt, uden at det var tilsigtet (56;58). Antagelsen var, at dødeligheden efter det tilsigtede vægttab ville vise den gavnlige virkning af vægttab, mens dødeligheden efter det utilsigtede vægttab ville vise resultater, der kunne tilskrives de skadelige forhold, der samtidig medførte vægttab og øget dødelighed. Opdelingen i tilsigtet og utilsigtet vægttab er dog ikke så entydig, som den umiddelbart kunne tage sig ud (57). Personer, der ønsker at tabe i vægt og som opnår et vægttab, kunne meget vel være personer, der har en underliggende omend endnu ikke opdaget sygdom, som får vægttabet til at lykkes, og som også øger dødeligheden. Omvendt kan personer, som har et utilsigtet vægttab, være personer, som er sluppet af med en årsag til deres overvægt, hvilket må formodes at give et gunstigt resultat. Personer, som efter et vægttab skal tage stilling til, om det var tilsigtet eller ej, kan meget vel være påvirket af, om de på det tidspunkt har det godt.

Review og metaanalyse for overvægtige

Der foreligger seks studier publiceret i fem artikler, som er relevante for den aktuelle problemstilling (59-63), og resultaterne er diskuteret i flere tidligere oversigtsartikler (56;64-66). Trods forbehold er disse seks observerende follow-up studier, det nærmeste vi kan komme evidens for virkningen af tilsigtet vægttab på dødeligheden i den voksne overvægtige del af befolkningen. Den seneste oversigtsartikel af Harrington et al indeholder en metaanalyse, som er summarisk fremstillet i figur 4.1. I figuren viser hver linje resultaterne af en analyse i et studie eller et delstudie. I venstre søjle er anført, at studiet drejer sig om den generelle befolkning (kaldet 'Raske'). Analyserne er udført i studier publiceret af de forfattere, hvis navne og årstal for publikation er anført under 'Studienavn'. Det fremgår, at to sæt af analyserne er fra samme studie (60;61). I hver analyse er der beregnet en relativ risiko for at dø (RR) for de personer, der tabte i vægt, i forhold til dem som holdt vægten. Når RR er 1,00 er der ikke nogen forskel mellem de to grupper; når RR>1,00 er dødeligheden større hos dem, der taber i vægt, end hos dem der holder vægten, og når RR<1,00 er dødeligheden mindre hos dem, der taber i vægt, end hos dem der holder vægten. Den statistiske sikkerhed ved de beregnede RR-værdier er dernæst anført med 'Nedre grænse' og 'Øvre grænse', der angiver de nedre og øvre sikkerhedsgrænser for mulige sande værdier, som med rimelig sandsynlighed (større end 5%) kunne have givet de RR-værdier, der blev beregnet i studierne. Den statistiske signifikans, 'P', angiver, hvor sandsynligt det er at få de anførte RR-værdier, hvis der i realiteten ikke er nogen forskel mellem dem, som taber i vægt, og dem som holder en stabil vægt (dvs. en sand RR på 1,00). Punkterne og de vandrette linjer til højre i figuren er den grafiske fremstilling af de samme tal, dvs. RR-værdierne og de statistiske sikkerhedsgrænser, her kaldet 95%-sikkerhedsintervaller. Resultaterne

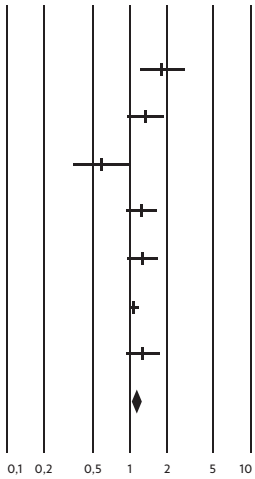
af metaanalyserne af studierne er anført, hvor der ikke er angivet noget 'Studienavn'.

For gruppen 'Raske' viste analysen en RR-værdi på 1,15 (vægtet gennemsnit), dvs. at et tilsigtet vægttab var ledsaget af 15 % højere dødelighed for de overvægtige sammenholdt med dem, som havde en stabil vægt. De statistiske sikkerhedsintervaller strakte sig fra 6 til 26 % overdødelighed, og resultatet var statistisk signifikant (P=0,001, dvs. at den fundne sammenhæng kun vil optræde tilfældigt i ét af 1.000 tilfælde, når den sande RR er 1,00). Grafisk er dette resultat vist som et prisme, hvis bredde svarer til de statistiske sikkerhedsintervaller. Med en enkelt undtagelse (det ene af studierne rapporteret af Wannamethee et al) pegede alle studier på en overdødelighed ved vægttabet, men kun ét af dem viste en selvstændig statistisk signifikant overdødelighed (59). Dette studie byggede på en stor finsk kohorte af overvægtige, hvor personerne ved indgang i studiet havde tilkendegivet, om de ønskede at tabe i vægt, og som efter alle til rådighed værende informationer var raske ved indgang i studiet og heller ikke fik nye sygdomme eller forværret livsstil mellem de to bestemmelser af vægten (se figur 4.2). At denne begrænsning tilsyneladende var lykkedes fremgik af, at der ikke var nogen statistisk signifikant overdødelighed i gruppen, der havde et utilsigtet vægttab (se figur 4.3).

→ FIGUR 4.1

Oversigt over undersøgelser, der har analyseret sammenhængen mellem tilsigtet vægttab og dødelighed (risiko for tidlig død) blandt overvægtige (gennemsnitligt BMI 25-30). Værdier mindre end 1 angiver en mindre risiko for tidlig død, mens værdier højere end 1 angiver en højere risiko for tidlig død. Længden af de vandrette streger, der gennemskærer markeringen, afspejler usikkerheden af resultatet (95%-sikkerhedsintervallet) (56).

HELBREDSSTATUS	STUDIENAVN	UNDERSØGELSESRESULTATER				RELATIV RISIKO OG 95% SIKKERHEDSINTERVALLER
		Relativ risiko	Nedre grænse	Øvre grænse	P	
Raske	Sørensen et al. 2005	1,87	1,22	2,87	0,004	
Raske	Wannamethee et al. 2005	1,37	0,96	1,95	0,079	
Raske	Wannamethee et al. 2005	0,59	0,34	1,01	0,055	
Raske	Wedick et al. 2002	1,27	0,94	1,71	0,118	
Raske	Wedick et al. 2002	1,28	0,95	1,73	0,107	
Raske	Williamson et al. 1999	1,09	0,98	1,21	0,109	
Raske	Yaari & Goldbourt 1998	1,30	0,94	1,80	0,116	
VÆGTET GENNEMSNIT		**1,15**	**1,06**	**1,26**	**0,001**	



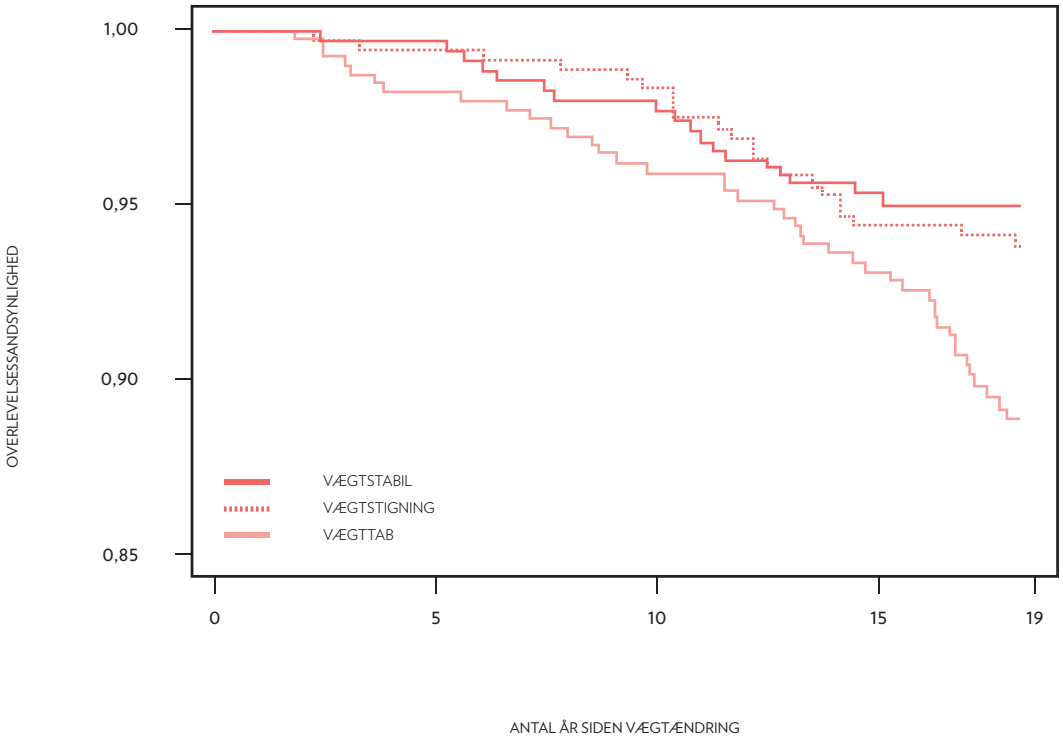
Overdødeligheden blev observeret både hos kvinder og mænd, og uanset alder ved indgang i studiet var overdødeligheden større, jo større vægttabet var, og den var ikke koncentreret om bestemte dødsårsager og varede ved i de 18 år, personerne blev fulgt efter vægttabet.

Når metaanalysen udført af Harrington et al (56) blev begrænset til de studier, hvor deltagerne var svært overvægtige (BMI ≥30) ved indgang i studiet (62;67-69), var der tilsyneladende ingen sammenhæng mellem vægttab og dødelighed (2 % overdødelighed med 95 %-sikkerhedsintervaller fra -9 til 15 %, p=0,7) (56), som det ses i figur 4.4 konstrueret på helt samme måde som figur 4.1 fra metaanalysen (dog med større enheder i grafen til højre).

Samlet set kan der i disse studier ikke findes evidens til støtte for, at et tilsigtet vægttab hos tilsyneladende raske overvægtige medfører et fald i dødeligheden, måske snarere tværtimod hos overvægtige, der ikke er svært overvægtige.

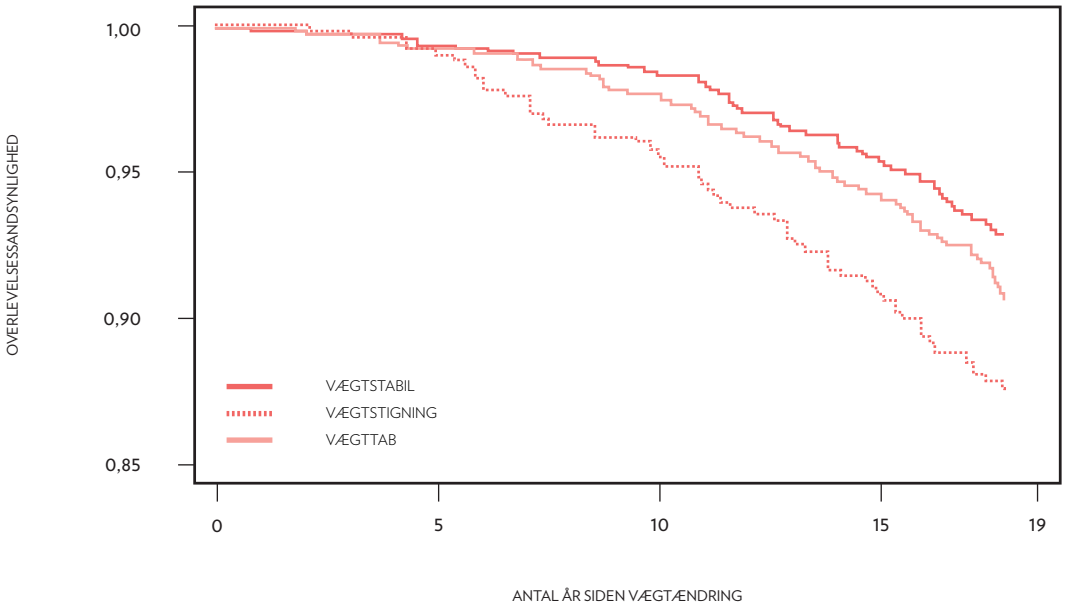
→ FIGUR 4.2

Sammenhængen mellem tilsigtet vægttab og dødelighed. Figuren viser sandsynligheden for overlevelse fra indledende måling i 1982 frem til 1999 blandt 1.058 deltagere, der i 1975 rapporterede et ønske om at tabe sig (tilsigtet vægttab), og som enten tabte i vægt, øgede deres BMI med mere end 1,0 kg/m² eller var vægtstabile i perioden mellem 1975 og 1981. I analysen er justeret for køn, alder og BMI. Deltagere, der tabte sig, havde den laveste overlevelse i observationsperioden, mens de, der var vægtstabile eller øgede deres vægt, havde samme dødelighed (59).



→ FIGUR 4.3

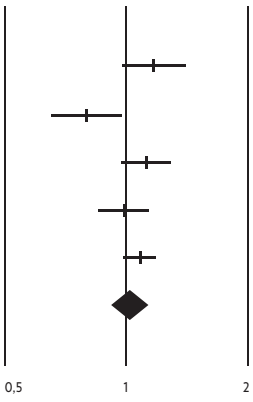
Sammenhængen mellem utilsigtet vægttab og dødelighed. Figuren viser sandsynligheden for overlevelse fra indledende måling i 1982 frem til 1999 blandt 1.899 deltagere, der i 1975 ikke rapporterede et ønske om at tabe sig, og som enten tabte i vægt, øgede deres BMI med mere end 1,0 kg/m² eller var vægtstabile i perioden mellem 1975 og 1981. I analysen er justeret for køn, alder og BMI. Deltagere, der øgede deres vægt, havde den laveste overlevelse i observationsperioden, mens der ikke var betydende forskel på de, der tabte sig og de, der var vægtstabile (59).



→ FIGUR 4.4

Oversigt over undersøgelser, der har analyseret sammenhængen mellem tilsigtet vægttab og dødelighed (risiko for tidlig død) blandt svært overvægtige (gennemsnitligt BMI ≥30). Værdier mindre end 1 angiver en mindre risiko for tidlig død, mens værdier højere end 1 angiver en højere risiko for tidlig død. Længden af de vandrette streger, der gennemskærer markeringen, afspejler usikkerheden af resultatet (95%-sikkerhedsintervallet) (56).

HELBREDSSTATUS	STUDIENAVN	UNDERSØGELSESRESULTATER				RELATIV RISIKO OG 95% SIKKERHEDSINTERVALLER
		Relativ risiko	Nedre grænse	Øvre grænse	P	
Raske	French et al. 1999	1,18	0,94	1,48	0,153	
Raske	Gregg et al. 2003	0,76	0,60	0,97	0,025	
Raske	Williamson et al. 1995	1,12	0,94	1,33	0,201	
Raske	Williamson et al. 1995	0,98	0,82	1,17	0,824	
Raske	Williamson et al. 1999	1,07	0,96	1,20	0,235	
VÆGTET GENNEMSNIT		**1,02**	**0,91**	**1,15**	**0,697**	



5

VÆGTTAB, SYGELIGHED OG LIVSKVALITET

HVILKEN SAMMENHÆNG ER DER MELLEM VÆGTTAB OG DEN SENERE SYGELIGHED HOS OVERVÆGTIGE, OG HVILKEN SAMMENHÆNG HAR VÆGTTABET MED LIVSKVALITETEN? DET BESKRIVES NÆRMERE I DETTE KAPITEL UNDER DISKUSSION AF TYPEN AF UNDERSØGELSER, DER HAR BIDRAGET TIL AT BELYSE DISSE SPØRGSMÅL.

SAMMENFATNING

I modsætning til studier af dødeligheden efter vægttab er der relativt få undersøgelser af virkningen af vægttab på den senere forekomst af sygdomme hos overvægtige. Trods risikoen for, at den aktuelle sygdom har fremkaldt et vægttab, før den er opdaget, og derved vil tendere til at maskere en gavnlig virkning af vægttabet, så har enkelte større befolkningsundersøgelser vist et fald i forekomsten af type 2-diabetes, hjertekarsygdomme og cancer efter tilsigtet vægttab. Det er usikkert, om vægttab forbedrer livskvaliteten.

INDLEDNING

Med de foreliggende resultater om dødeligheden efter vægttab hos overvægtige bliver spørgsmålet om ændringerne i sygelighed og livskvalitet særligt væsentlige med henblik på evidens for gavnlige virkninger af vægttabet, der kunne opveje, at der ikke ser ud til at være en reduktion af dødeligheden. I modsætning til den store mængde af studier, der viser forbedringer på kortere sigt af risikoprofilen i komponenterne i det metaboliske syndrom, er der udført meget få studier hos gruppen af overvægtige, der belyser den faktiske udvikling af sygdomme, som det metaboliske syndrom disponerer til. Der ser heller ikke ud til at være studier, der belyser vægttabets mulige sammenhæng med senere risiko for andre af de sygdomme, der er forbundet med overvægt, men uden klar relation til det metaboliske syndrom. Der foreligger enkelte studier af vægttabs sammenhæng med livskvaliteten hos overvægtige i den generelle befolkning.

Metodiske problemer

De metodiske problemer, diskuteret i kapitel 4 i relation til dødeligheden, er lige så påtrængende ved undersøgelse af relationen til sygeligheden. De sygdomme, der er særligt relevante – type 2-diabetes, hjertekarsygdomme, cancer – er alle kendetegnet ved at have en lang periode, hvor de er til stede uden at være opdaget, hverken af patienten selv eller klinisk diagnosticerede. Disse sygdomme kan i sig selv fremkalde vægttab, og muligheden for, at dette vægttab indtræder, før sygdommen opdages, skaber en situation, hvor den mulige gavnlige virkning af vægttabet på risikoen for, at sygdommene opstår, maskeres (32).

Fald i sygdomsrisiko

I de få studier, hvor sammenhængen mellem tilsigtet vægttab og den efterfølgende sygdomsrisiko er undersøgt hos overvægtige, ser det ud til, at både risikoen for type 2-diabetes (70), koronar hjertesyg-

dom (71;72) og cancer (73, 106) bliver reduceret. Studiet af hjertesygdom er dog udført i en gruppe af overvægtige, der ud over overvægten havde mindst én anden risikofaktor for hjertekarsygdom. Disse resultater er i overensstemmelse med forventninger om, at vægttabets umiddelbare forbedring af risikoprofilen i det metaboliske syndrom på længere sigt også udmøntes i en reduceret forekomst af de sygdomme, som komponenterne i det metaboliske syndrom er risikofaktor for (74).

Livskvalitet

Oftest er livskvalitetsmål anvendt som sekundær effekt i studier af effekt af vægttab hos svært overvægtige eller overvægtige med følgesygdomme, hvor vægttabet i sig selv var den primære effekt. Det hyppigst anvendte generiske mål er spørgeskemaet SF36 (75). Der er betydelig usikkerhed om, hvorvidt tilsigtet vægttab samlet set forbedrer livskvaliteten (75-77). Der foreligger kun få studier af ændringer i livskvalitet ved vægttab i den generelle befolkning, og de tyder på meget beskedne ændringer uden klar retning (78;79).

Optimismen er dog for nyligt blevet svækket betydeligt af resultatet af to store randomiserede undersøgelser af virkningen af livsstilsomlægning. I et amerikansk studie med fokus på vægttab hos overvægtige og svært overvægtige type 2-diabetikere (det såkaldte Look AHEAD Trial) sås intet påviseligt fald i risikoen for hjertekarsygdomme, som disse patienter er i høj risiko for (107).

I et dansk studie, hvor den generelle befolkning blev screenet for risiko for hjertekarsygdomme, og de med forøget risiko blev randomiseret til individuel livsstilsrådgivning om rygeophør, forbedret kost og øget fysisk aktivitet (det såkaldte INTER99 Trial), opnåedes heller ikke et fald i risikoen for hjertekarsygdomme eller dødelighed sammenlignet med en gruppe, som ikke fik rådgivning (108).

6

FORTOLKNING AF EFFEKTERNE AF ET VÆGTTAB

ER DET MULIGT AT FINDE EN FÆLLES SAMMENHÆNGENDE FORTOLKNING AF RESULTATERNE AF TILSIGTET VÆGTTAB? KAN SLUTRESULTATET AF VÆGTTABET VÆRE EN BALANCE MELLEM GAVNLIGE OG SKADELIGE VIRKNINGER? I DETTE KAPITEL SER VI OGSÅ NÆRMERE PÅ EFFEKTERNE AF METODERNE TIL VÆGTTAB, OG PÅ HVILKEN ROLLE VÆGTSVINGNINGER SPILLER FØR, MELLEM OG EFTER DE TIDSPUNKTER, HVOR VÆGTTABET ER OBSERVERET.

SAMMENFATNING

Der er betydelige metodiske problemer i studierne af virkningerne af tilsigtet vægttab og dødelighed og sygelighed hos overvægtige. Vægttabet kan have skadelige virkninger, der kombineres med gavnlige virkninger. Balancen mellem de to modsatrettede virkninger kan afgøre, om der samlet set ses en skadelig eller gavnlig virkning. Vægttab kunne have de forventede gavnlige virkninger ved forbedringerne i det metaboliske syndrom. Vægttabet kan være skadeligt på forskellig vis – formentlig primært på grund af det samtidige tab af fedtfri kropsmasse og tab af fedtmasse omkring hofter og lår, der synes gavnlige. Fysisk aktivitet kunne modvirke tabet i den fedtfrie masse og sikre en bedre funktion, og enkelte undersøgelser peger på en sådan gavnlig virkning på dødeligheden. Vægttabets mulige gavnlige virkninger kan være maskeret af efterfølgende vægtstigninger (uden for undersøgelsesperioden), og samlet set er vægtsvingninger ledsaget af øget sygelighed og dødelighed.

INDLEDNING

Der er betydelige metodiske problemer ved alle de studier, der bidrager til evidensen for virkningen af tilsigtet vægttab hos overvægtige på dødelighed og sygelighed, og der er ingen tvivl om, at der er behov for styrkelse af evidensen ved meget bedre studier. På den anden side forekommer det usandsynligt, at disse problemer skulle kunne maskere den forventede modsatte virkning af vægttab, nemlig et fald i dødeligheden. Det er næppe gennemførligt at skabe den optimale evidens, som fås ved udførelse af velkontrollerede eksperimenter, der sammenligner virkningerne på dødelighed og sygelighed af forskellige store og langvarige interventioner over for overvægt med ingen intervention. Forsøger man, trods dette, at fortolke den foreliggende evidens, tegner der sig forskellige muligheder for sammenhængende forklaringer på de tilsyneladende modstridende resultater.

Kombination af skadelige og gavnlige virkninger
Hvis det er rigtigt, at tilsigtet vægttab både øger dødelighed og mindsker sygelighed hos overvægtige, må det betyde, at vægttabet har uafklarede skadelige virkninger, som fører til øget dødelighed, men ikke til bestemte hidtil observerede sygdomme. Kombinationen af disse skadelige virkninger og de forventede gavnlige virkninger fører til et slutresultat, der viser balancen mellem dem (64).

Skadelige virkninger af vægttab
Der er forskellige muligheder for skadelige virkninger af et vægttab. Det kan være skadelige virkninger af vægttabet i sig selv eller af de metoder, der anvendes til at opnå det. Denne skelnen forekommer umiddelbart relevant, men er i princippet ikke mulig, da man ikke kan opnå et vægttab uden at anvende en eller anden metode til det. Med ideelle undersøgelser til rådighed kan man forvente at komme frem til, om et givet vægttab opnået og vedligeholdt med én metode har forskellig helbredsvirkning end det samme vægttab opnået og vedligeholdt med en anden metode (58). Vægttabet kunne medføre psykisk ubalance og stress eller frigivelse af ophobede skadelige fedtopløselige stoffer fra fedtvævet, uanset hvilken metode der er anvendt. Forskellige metoder kunne medføre bivirkninger ved eksempelvis anvendte diæter eller medikamenter. Samlet set er virkningen af vægttab på kroppens fedtfrie masse og dens metaboliske funktioner mest overbevisende, og muligheden for med forskellige metoder at forbedre de ønskede virkninger og begrænse skaderne ved vægttabet er relevante at overveje.

Tab af både fedtmasse og fedtfri masse
Vægttab medfører oftest tab af både fedtmassen og af den øvrige fedtfrie kropsmasse, dvs. diverse organer og muskler (80). Som omtalt har en enkelt undersøgelse vist, at dødeligheden er højere, jo mindre den fedtfrie masse er (under en vis tærskel), mens dødeligheden er højere, jo større fedtmassen er (17). Nettoeffekten af vægttab forventes derfor at afhænge af balancen mellem tab af fedtmasse og fedtfri masse. Analyser af sammenhængen mellem ændringer i vægt og dødelighed og ændringer i fedtmasse bestemt ved hudfoldstykkelse i to større kohortestudier (81) har vist den velkendte øgede dødelighed ved fald i vægt, men en tendens til en mindsket dødelighed, når faldet er i fedtmassen.

Vægttab fra forskellige fedtdepoter
Nettovirkningen af et vægttab kunne tænkes at være en blanding af virkning på den skadelige bugfedme (høj taljeomkreds for givent BMI), og på den neutrale eller muligt gavnlige fedtmasse omkring hofter og lår. Et vægttab induceret af en energibegrænsning medfører ligeligt tab af fedtmasse fra de forskellige depoter (82). Derfor kunne nettovirkningen af et vægttab afhænge af, hvor stor fedtmassen er omkring bugen i forhold til fedtmassen omkring hofter og lår. Et enkelt dansk studie har vist, at et fald i graden af bugfedme i modsætning til et fald i BMI ikke er forbundet med en øget dødelighed, måske endda med en nedsat dødelighed (83). Kun få undersøgelser har belyst virkningen på senere sygelighed, og resultaterne støtter ikke entydigt denne fortolkning (84;85).

Gavnlig virkning på det metaboliske syndrom
Det er også tænkeligt, at de gavnlige virkninger af vægttabet dominerer over de skadelige virkninger hos personer med det metaboliske syndrom, mens de skadelige virkninger omvendt dominerer over den gavnlige virkning hos overvægtige uden det metaboliske syndrom. Dette ville stemme overens med den mindre skadelige virkning i forhold til den gavnlige hos de svært overvægtige personer (56), ligesom det vil stemme overens med langtidsresultaterne af bariatrisk kirurgi (51), jf. forventningerne om gavnlige virk-

ninger ekstrapoleret fra denne gruppe patienter (se også kapitel 3).

Fysisk aktivitet og vægttab

Hvis disse – indbyrdes forenelige – fortolkninger er rigtige, ville man forvente, at vægttab opnået ved metoder, der især er gavnlige i forhold til at reducere bugfedmen samt mindske det metaboliske syndrom og modvirke tabet i den fedtfrie masse, ville medføre en lavere dødelighed, end vægttab hvor dette ikke sikres. Vægttab kombineret med øget eller høj fysisk aktivitet ville forventes at give disse fordele (86-88). Der er således stærk evidens for, at fysisk træning både med (og uden) vægttab på kort og længere sigt har en større gavnlig effekt på komponenterne i det metaboliske syndrom, mindsker fedtmassen (også omkring bugen) og bevarer den fedtfrie masse bedre end et vægttab opnået ved diæt uden fysisk aktivitet (74;89-94).

Et enkelt befolkningsstudie (uden information om, hvorvidt vægttabet var tilsigtet eller ej) tyder på, at overdødeligheden forbundet med vægttab hos overvægtige var mindre hos de fysisk aktive end hos de fysisk inaktive (95). Et enkelt studie af tilsigtet vægttab hos overvægtige tydede på, at overdødeligheden var mindre, hvis vægttabet blev ledsaget af fysisk aktivitet (59). En anden mulighed ville være, at sammensætte kosten under vægttabet således, at den fedtfrie masse bliver opretholdt, men der foreligger ikke studier, der belyser virkningen af kostsammensætningen på overdødeligheden efter vægttab.

En nylig metaanalyse af en række kohortestudier har vist, at kondition har en sammenhæng med dødeligheden og ændrer sammenhængen mellem BMI og dødeligheden: Sammenlignet med normalvægtige personer med god kondition havde personer med dårlig kondition en dobbelt så stor risiko for tidlig død uanset størrelsen af deres BMI. Overvægtige og svært overvægtige personer med god kondition havde den samme stor risiko for tidlig død som normalvægtige personer med god kondition (109). Kondition synes således at spille samme rolle som taljeomkreds i forhold til BMI og dødelighed, men i hvilken grad det beror på de samme biologiske mekanismer, er uafklaret. Imidlertid støtter resultatet, at en forbedring af konditionen ved fysisk aktivitet, uanset eventuelt vægttab, kan forventes at nedsætte dødeligheden.

Vægtsvingninger

I de hidtidige studier har der været tale om et vægttab defineret som forskellen mellem to vægte på bestemte tidspunkter, ofte med flere år mellem målingerne. Det efterlader et åbent spørgsmål om betydningen af vægtændringer mellem de to målepunkter, og også af vægtændringer før det første og efter det sidste måletidspunkt. Generelt viser en lang række studier entydigt skadelige virkninger af vægtstigning på dødelighed og sygelighed. Flere studier (76; 96-98), om end ikke alle (99), har da også vist, at vægtsvingninger i sig selv synes at være forbundet med øget dødelighed og sygelighed, således at eventuelle gavnlige virkninger af vægttab klart opvejes af skadelige virkninger af vægttabet og de efterfølgende vægtstigninger. Da det er velkendt, at det er meget vanskeligt at fastholde et tilsigtet vægttab, kan man mistænke de foreliggende studier for at vise en blanding af effekter af mulige gavnlige virkninger af vægttab og skadelige virkninger af de mellemliggende vægtstigninger.

7

EN STRATEGI FOR BEKÆMPELSE AF DØDELIGHED OG SYGELIGHED BLANDT OVERVÆGTIGE?

HVAD VIL VÆRE DEN OPTIMALE STRATEGI TIL BEKÆMPELSE AF DEN FREMTIDIGE OVERDØDELIGHED OG STØRRE SYGELIGHED BLANDT OVERVÆGTIGE? ER ET SCREENINGSBASERET INTERVENTIONSPROGRAM BERETTIGET PÅ DET FORELIGGENDE GRUNDLAG?

SAMMENFATNING

Som det fremgår af de forrige kapitler, er den generelle overvægtige del af befolkningen ikke den relevante målgruppe for bekæmpelse af sygelighed og dødelighed. Det er snarere gruppen med forhøjet taljeomkreds for et givent BMI, og især dem, der har udviklet tegn på metabolisk syndrom. Den optimale strategi kunne derfor være screening til identifikation af de relevante personer, efterfulgt af et målrettet interventionsprogram rettet mod personer i risiko. Evidensen for, at en sådan screening med efterfølgende intervention vil have effekt, mangler stadig, men er genstand for undersøgelser i flere studier nationalt og internationalt.

INDLEDNING

En optimal strategi til bekæmpelse af de helbredsskadelige virkninger af overvægten er selvfølgelig en forebyggelse af udviklingen af overvægt. Det har dog utvivlsomt ganske lange udsigter, ligesom det ikke løser problemerne for alle dem, der allerede er overvægtige. I den aktuelle situation må det være relevant at fokusere på de overvægtige, som med bugfedme er i forhøjet risiko for eller allerede er på vej til at udvikle det metaboliske syndrom, da de er i særlig høj risiko for at udvikle de sygdomme, der ledsager overvægt og bidrager til overdødeligheden. Spørgsmålet er derfor hvordan, og om det ville være en strategi at forsøge at opspore og rådgive denne undergruppe af befolkningen.

Screening?

Ud fra den foreliggende evidens vil det være den del af befolkningen, som både er overvægtig og har en for stor taljeomkreds i forhold til deres BMI, der skal identificeres. Identifikation af overvægtige med bugfedme kunne foregå på forskellig vis.
En model ville være befolkningsundersøgelser, hvor den generelle befolkning undersøges for en lang række risikofaktorer. Denne model er meget ressourcekrævende. En anden kunne være den såkaldte opportunistiske screening. Ved denne form indbygges det i den almindelige kliniske praksis, hvor personer, der søger hjælp for et helbredsproblem, ved samme lejlighed undersøges systematisk for bugfedme og komponenterne i det metaboliske syndrom.

For håndtering af disse personer bør der – som i andre situationer med individuel klinisk håndtering - udarbejdes differentierede retningslinjer, der hviler på den empiriske evidens. Det kræver kontrollerede interventionsforsøg, som allerede foreligger

for flere af disse tilstande. Blandt disse individer, ville dem med forekomst af komponenterne i det metaboliske syndrom skulle tilbydes et behandlingsprogram, hvor hovedindsatsen skal være at skabe en negativ energibalance ved en begrænsning eller fastholdelse af energiindtag kombineret med en forøgelse af den fysiske aktivitet (74). Når normaliseringen af komponenterne i det metaboliske syndrom er opnået, skal der iværksættes et program, der sikrer mod tilbagefald.

Personer, der ved screening ikke har forstørret taljeomkreds i forhold til deres BMI eller ikke har tegn på udvikling af det metaboliske syndrom, bør frarådes at søge vægttab ved energirestriktion, men opfordres til at være fysisk aktive. De skal herefter monitoreres med henblik på at fange en begyndende udvikling af bugfedme, En stor udfordring ved livsstilsinterventioner af denne slags er manglende motivation for at gå i gang med interventionen og/ eller fastholdelse i tilbuddet. Strategier for at sikre, at færrest muligt afviser tilbuddene, skal derfor udvikles og implementeres.

Forskning

Der er aktuelt en løbende diskussion af effekten af screening i det hele taget og specifikt af helbredsundersøgelser og efterfølgende rådgivning om risikoadfærd, både hvad angår efterfølgende sygelighed og dødelighed. En nylig metaanalyse af nytten af helbredsundersøgelser (100) konkluderede således, at der ikke er effekt heraf målt på mortalitet. Studierne i metaanalysen er imidlertid meget forskellige med hensyn til, hvilke sygdomstilstande der opspores, den efterfølgende intervention, og hvem der udfører undersøgelserne. Studierne er desuden gennemført, før nutidige behandlingsprincipper blev introduceret. Det er således uvist, om en screeningsindsats, der har til formål at finde overvægtige med metabolisk syndrom og efterfølgende livsstils- og farmakologisk behandling, vil nedsætte risikoen for sygdom og tidlig død. Der er til gengæld ingen tvivl om, at der er behov for en fortsat stor forskningsindsats på området. Det tidligere omtalte resultat af det danske INTER99 Trial (108) viser, at nye typer screening, med forbedret prædiktion og interventioner med mere intensiv rådgivning, støtte og opfølgning, bør undersøges nærmere.

8

ET FORSLAG TIL EN SAMLENDE BIOLOGISK TEORI OM KONSEKVENSERNE AF OVERVÆGT

ER DE FORESLÅEDE FORTOLKNINGER FORENELIGE MED DEN BIOLOGISKE VIDEN OM OVERVÆGT? I DETTE KAPITEL PRÆSENTERES EN NY SAMLENDE BIOLOGISK TEORI OM, HVAD DER FØRER TIL, AT SKADER RELATERET TIL FEDTOPHOBNING KAN FORKLARE RESULTATERNE AF DE EPIDEMIOLOGISKE UNDERSØGELSER.

SAMMENFATNING

Nye studier tyder på, at fedtet i cellerne i form af triglyderiddråber er biologisk neutrale og alene skal opfattes som en hensigtsmæssig opbevaring af energireserver til brug ved eventuel kommende energimangel. Der er en individuel øvre grænse for ophobning af fedtet, bestemt af størrelse og antal af celler i de normale fedtdepoter, der ophober triglycerid, specielt i underhuden og i området omkring hofter og lår. Når grænsen er nået, og der stadig er overskud af fedt, begynder ophobningen af triglyderid at ske uden for de normale fedtdepoter, bl.a. i fedtvævet i og på bugen, og også i andre organer, bl.a. leveren og musklerne, såkaldt ektopisk ophobning. Hvis fedtsyrerne, der kobles på glycerol i triglycerid, ikke anvendes i stofskiftet som energikilde, og der ikke er mere plads til lagring af triglycerid, ophobes de som frie fedtsyrer eller som mono- eller diglycerider. Disse molekyler er skadelige for en række cellefunktioner, en slags kronisk forgiftning, der udløser celledød og inflammation og fibrose. Dette ledsages af insulinresistens og udvikling af det metaboliske syndrom. Reduktion af tilførslen af fedtsyrer ved energirestriktion og forbrænding af fedtsyrerne ved øget fysisk aktivitet kan bremse og eventuelt helt ophæve denne skadelige virkning af fedtsyrerne.

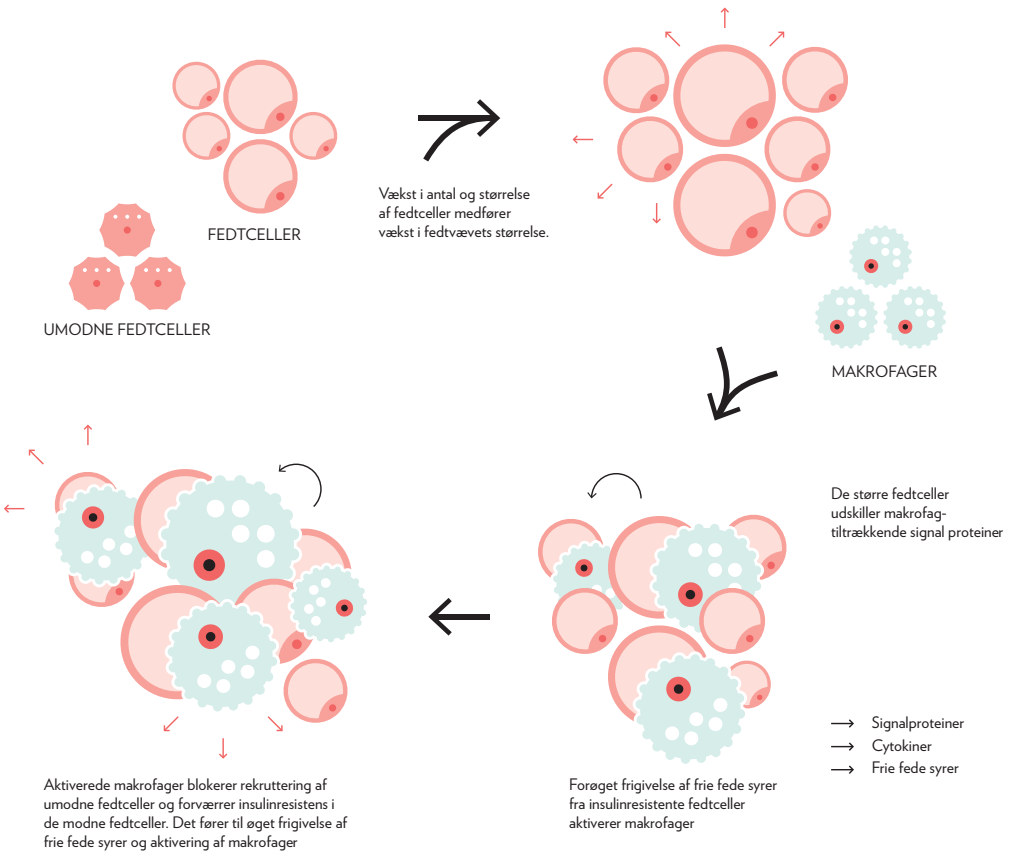
INDLEDNING

De foreslåede fortolkninger af resultaterne af studier af vægttab i forhold til dødelighed og sygelighed hos overvægtige leder til spørgsmålet om, hvorvidt der er plausible biologiske mekanismer, der kan forklare resultaterne. De seneste år er der opstået en ny forståelse af overvægt og de skadelige effekter af overvægt. Billedet af en samlende teori tegner sig – en teori som også synes at give gode biologiske forklaringer på vægttabseffekterne (101; 102).

Fedtets hensigtsmæssighed og uskyldighed

Ophobningen af fedt i form af triglycerid (det rene fedt) i små dråber inde i cellerne, både i fedtcellerne, i fedtvævet og i celler uden for fedtdepoterne, er biologisk uden betydning, dvs. det ikke i sig selv reagerer med eller påvirker cellernes og organernes funktion. Selve fedtet kan således ikke gøres ansvarlig for den sygelighed og dødelighed, der følger med overvægt. Fedtet i form af triglycerid i cellerne udgør en naturlig energireserve, der kan trækkes på, hvis der opstår mangel på energi. Det er en udbredt egenskab i dyreverdenen, og for mange arter er egenskaben afgørende for deres overlevelse. Oplagte eksempler herpå er trækfugle og dyr, der går i hi om vinteren.

→ FIGUR 8.1
Grafisk fremstilling af de mekanismer som formodes at ligge bag sammenhængen mellem overvægt og udvikling af kronisk sygdom.



Øvre grænse for fedtophobning

Erkendelsen af, at fedtet i sig selv er biologisk uskyldigt, fører direkte til spørgsmålet om, hvad der så forklarer, at overvægt er forbundet med øget sygelighed og dødelighed. Svaret på spørgsmålet bliver hypotetisk, da der endnu ikke er entydige svar. Teoretisk set kan overvægt tænkes at medføre den øgede sygelighed og dødelighed, om end det også er muligt, at årsagerne til overvægt i sig selv medfører øget sygelighed og dødelighed. Det er indlysende, at der må være en fysisk øvre grænse for, hvor meget triglycerid en fedtcelle kan indeholde, men hvor grænsen går, og hvad der nærmere bestemmer grænsen, er uafklaret. I teorien foreslås det, at de metaboliske problemer opstår, når denne grænse er nået, men alligevel søges overskredet af cellerne eller deres omgivelser. Det er også muligt, at de overfyldte

fedtceller simpelthen sprænges som små balloner. Hvor meget fedt, der skal ophobes i kroppen, før det sker, afhænger af, hvor mange fedtceller der er i kroppen. Hvor mange der er eller kan udvikles, og hvad der styrer dette, er ligeledes uafklaret. Når nogle personer udvikler tegn på metabolisk syndrom med meget lidt (tyndfede) eller slet ingen overvægt (lipodystofi) tolkes det i denne teori som et udtryk for mangel på normalt fungerende fedtceller. Når andre personer kan være enormt overvægtige uden at have metabolisk syndrom, tolkes det som udtryk for, at de har rigeligt med fedtceller, som ikke er fyldt op med fedt.

Fedtophobning uden for fedtdepoterne

Teorien om den øvre grænse for ophobning af fedt i fedtdepoterne indebærer, at der efter opfyldning af depoterne begynder en ophobning af fedt i celler og organer uden for fedtdepoterne, herunder lever og muskler. Der er muligvis også en tilsvarende sekvens i ophobning af fedt i fedtdepoterne således, at ophobningen først begynder i fedtdepoterne på og inde i bughulen, når der ikke længere er plads til mere fedt i depoterne i underhuden og specielt på underkroppen. Ophobningen af fedt i og uden for fedtdepoterne forudsætter naturligvis, at der er et overskud af fedtsyrer, som kan deponeres i form af triglycerider. Ophobningen udgør almindeligvis en meget lille andel af den samlede omsætning af energi i kroppen. Den vil kun kræve en meget lille justering af energibalancen, men det er ikke afklaret, om det er en simpel passiv deponering som konsekvens af øget fødeindtagelse eller mindsket energiforbrug, eller om mere aktive processer er medvirkende. I lyset af at ophobning af triglycerid kan anskues som en nyttig energireserve, er det en nærliggende tanke, at der ligger en aktiv proces bag den øgede deponering, hvor kroppen reagerer, som om der var udsigt til mangel på energi i fremtiden.

Skadelig opfyldning af fedtdepoterne

Uanset årsagen til den fortsatte ophobning af fedt ud over kapaciteten i fedtdepoterne foreslås det i teorien, at fortsat ophobning vil ende med, at grænsen nås i flere og flere fedtceller. Dette vil udløse skadelige virkninger, der kan tilskrives en slags kronisk forgiftning med fedtsyrer, som hverken anvendes som energikilde eller deponeres som triglycerid. De frie fedtsyrer – dvs. fedtsyrer, der ikke er bundet sammen som tre fedtsyrer til glycerol i triglycerid – er skadelige for cellerne, omend i forskellig grad afhængig af typen. Også mono- og diglycerid, dvs. hvor kun én henholdsvis to fedtsyrer er bundet til glycerolet, er skadelige.

De frie fedtsyrers skadelige virkninger

Frie fedtsyrer udløser en lang række dysfunktioner i cellerne (ROS-aktivering, disintegration af endoplasmatisk reticulum og mitokondrier). Serier af signalmolekyler (proinflammatoriske cytokiner) sendes ud i cellens omgivelser, og kroppen reagerer på dette som ved kronisk betændelse udløst af fremmedlegemer, før eller efter at cellerne er sprængt. Forskellige slags betændelsesceller søger mod og omgiver de syge celler, og de vil ofte gå til grunde. Nogle af betændelsescellerne søger at fjerne det ødelagte væv. I konsekvens af den kroniske betændelse dannes et fint net af bindevæv (kollagenaflejring og fibrosering) imellem og omkring cellerne ligesom ved arvævsdannelse i andet skadet eller ødelagt væv. Disse processer kan finde sted i fedtvævet, men også i de væv uden for fedtvævet, blandt andet i leveren, hvor der har hobet sig så meget triglycerid op, at der opstår overskud af de skadelige frie fedtsyrer.

Kronisk inflammation og insulinresistens

Fedtsyreforgiftning, cellernes dysfunktion og den udløste betændelsesreaktion ledsages af et fald i cellernes følsomhed for insulin, såkaldt insulinresistens, både i fedtvævet og i andre organer. De

proinflammatoriske cytokiner, specielt TNF-alfa, bidrager direkte til udviklingen af insulinresistensen. Det kan anskues som en naturlig reaktion på fedtophobningen, da insulin stimulerer dannelse af fedtsyrer fra glukose og hæmmer frigørelsen af fedtsyrer fra cellerne. Udviklingen af insulinresistensen ses også i andre væv, specielt i leveren i forbindelse med ophobning af fedt i levercellerne. Insulinresistensen udløser en øget udskillelse af insulin fra bugspytkirtlens insulindannede celler, men efterhånden som tilstanden forværres, bliver produktionen utilstrækkelig og fører til dårlig regulering af blodsukkeret, forstyrrelse af blodets kolesterol-fedtstofprofil og forhøjet blodtryk. Den kroniske inflammation ser også ud til at medvirke til forværring af vævs- og organskaderne ved metabolisk syndrom.

Fjernelse af de frie fedtsyrer

I henhold til denne teori er løsningen at sikre mod den skadelige virkning af de frie fedtsyrer. Den gavnlige virkning af vægttabet, og især af vægttab kombineret med fysisk aktivitet, formodes at bero på at mindske tilførslen af frie fedtsyrer og forøge brugen af dem i energistofskiftet. Det er muligvis en for simpel teori, men den er fint forenelig med de foreliggende observationer

ANBEFALINGER

På det foreliggende grundlag er forebyggelse af vægtstigning, både fra normalvægt til overvægt og blandt de overvægtige, afgørende. Der er ikke for nærværende grundlag for at opfordre den overvægtige del af befolkningen uden overvægtsrelaterede erkendte helbredsproblemer til et vægttab i håb om at nedsætte dødelighed.

Selvom det synes ideelt, er der endnu ikke grundlag for at iværksætte screeningsbaserede interventionsprogrammer rettet mod de overvægtige for at finde og behandle dem med den skadelige bugfedme eller med tegn på det metaboliske syndrom, før de selv henvender sig og beder om hjælp.

Gennemgangen af den foreliggende evidens giver ikke anledning til tvivl om grundlaget for at opfordre til at følge de almindelige anbefalinger om sund livsstil med hensyn til kost og fysisk aktivitet for de overvægtige.

Følg anbefalingerne for fysisk aktivitet for voksne:

- Vær fysisk aktiv med moderat til høj intensitet mindst 30 minutter om dagen ud over almindelige kortvarige dagligdags aktiviteter
- Vær fysisk aktiv mindst 2 gange om ugen med høj intensitet i mindst 20 minutter for at vedligeholde eller øge konditionen og muskelstyrken
- Mere fysisk aktivitet vil medføre yderligere sundhedsmæssige fordele

Følg de kostråd, der sikrer en varieret kost, der dækker behovet for vitaminer, mineraler og andre vigtige næringsstoffer og bidrager til sygdomsforebyggelse:

- Spis varieret, ikke for meget og vær fysisk aktiv
- Spis frugt og mange grønsager
- Spis mere fisk
- Vælg fuldkorn
- Vælg magert kød og kødpålæg
- Vælg magre mejeriprodukter
- Spis mindre mættet fedt
- Spis mad med mindre salt
- Spis mindre sukker
- Drik vand

EPILOG: FRA FORSKNING TIL VIRKELIGHED – EN ETISK UDFORDRING

Når man beskæftiger sig med forskning i menneskers sundhed og i særdeleshed i årsagssammenhænge, er det nødvendigt at overveje, både om den forskning, der eksisterer, i kvalitet og omfang er tilstrækkelig stærk til at komme med klare budskaber om, hvad der er sundt og usundt, og om forskningen giver svar på de rigtige spørgsmål.

Det indebærer et særligt ansvar, når den pågældende viden skal omsættes til generel rådgivning og anbefalinger til den meget store gruppe af overvægtige voksne. Disse anbefalinger skal både give mening på et overordnet samfundsniveau og i forhold til det enkelte individ.

Som det fremgår af rapporten er evidensgrundlaget usikkert, men vi finder alligevel, at det er tilstrækkeligt til de foreslåede anbefalinger. Dog kan fremtidig forskning, som der oplagt er brug for på dette felt, meget vel ændre anbefalingerne om sund livsstil med hensyn til kost og fysisk aktivitet for de overvægtige.

SUMMARY

Overweight, mortality and morbidity
A high BMI is associated with a high mortality rate. The greater the body fat mass is, the higher the mortality rate, while the fat-free mass has the opposite effect on mortality. The abdominal fat appears to be responsible for the relationship between BMI and mortality, while fat around the hips and thighs (the gluteal-femoral region) might be beneficial. There are strong direct associations between BMI and risk of later disease; particularly for type 2-diabetes. Because many of the diseases associated with BMI may also cause weight loss before they are discovered, the relationship between BMI and the risk of disease may be concealed or underestimated (a condition known as reverse causality).

The relationship between BMI and morbidity appears to be caused especially by the abdominal fat. Based on existing studies, it is not possible to decide where the limit between normal weight and overweight should be if the aim is to identify overweight people who should be advised to lose weight in order to limit the risk of disease and death.

Expectations regarding the effect of weight loss on the health
The fact that being overweight is related to morbidity and mortality creates the obvious expectation that weight loss may result in lower morbidity and mortality. This expectation is supported by the fact that weight loss results in significant improvement of all of the risk factors in the metabolic syndrome, and the fact that morbidity and mortality are improved after bariatric surgery for severe obesity. Some clinical intervention studies have also shown a decreased mortality after weight loss treatment (given for high blood pressure and knee osteoarthritis).

Weight loss, mortality and morbidity
The mortality after weight loss has been explored in population studies in which the participants were examined at least twice. Underlying disease, which leads to both weight loss and excess mortality would be a serious source of error (reverse causality), which may be avoided by focusing on studies of intentional weight loss. The relatively few studies of intentional weight loss among participants without other identified health problems together indicate that the weight loss is followed by excess mortality. There are relatively few studies of the effect of weight loss on the subsequent occurrence of diseases in overweight individuals (average BMI 25-30). The risk that the current disease, prior to being identified, has resulted in weight loss will tend to conceal any beneficial effect of the weight loss. However, large population studies have shown a decreased occurrence of type 2-diabetes, cardiovascular diseases and cancer following intentional weight loss. It is not certain that weight loss improves the quality of life.

Interpretation of the effect of weight loss on the health
Weight loss can have both damaging effects and beneficial effects. The balance between the two opposite effects can be decisive for whether the combination has a damaging or beneficial effect. Weight loss could have a beneficial effect due to improvement of the metabolic syndrome. The weight loss can be damaging in various ways, but

the simultaneous loss of the fat-free mass and loss of what is presumably beneficial fat from the region around the hips and thighs seems plausible.

Physical activity may counteract the loss in the fat-free mass, and some studies indicated that weight loss accompanied by physical activity may reduce the excess mortality

The possible beneficial effects of weight loss may be concealed by subsequent weight cycling.

Future preventive strategies

The part of the population that is overweight is seemingly not the relevant target group for fighting morbidity and mortality that otherwise accompanies overweight. Instead it is the group with a high waist circumference for a given BMI, and among them, the persons who has developed signs of the metabolic syndrome. Therefore the optimal strategy may be a screening-based intervention programme.

The evidence for such a programme with subsequent intervention is useful in terms of survival and reduced morbidity, is currently missing, but is being investigated in several studies nationally and internationally.

A proposal for a combined biological theory of the consequences of obesity

Fat in the cells is biologically neutral and it does not cause damage, but there is an individual upper limit for the accumulation of the fat in the normal fat depots, particularly in the subcutis and in the region around the hips and thighs. When the limit is reached and there is still a surplus of fat, the accumulation of fat takes place outside the normal fat depots, including in the fatty tissue in and on the abdomen, and in tissue and organs outside the fatty tissue (called ectopic deposition). If the fatty acids are not stored in triglyceride and are not used in the metabolism as a source of energy, they may cause cell death, inflammation and the formation of scar tissue (fibrosis). This is accompanied by insulin resistance and the development of metabolic syndrome.

A reduction of the supply of fatty acids due to calorie restriction or increased combustion of the fatty acids during increased physical activity can slow down or even arrest the damaging effects of the fatty acids.

Recommendations

In summary, it is crucial that weight increase is prevented in both normal weight and overweight individuals. Currently, there is no basis for encouraging the overweight part of the population without identified health problems to lose weight in order to reduce mortality. This is in agreement with previous guidelines from the Danish Health and Medicines Authority and the Danish College of General Practitioners. Although it might seem ideal, there is still no basis for implementing screening-based intervention programmes directed towards overweight individuals in order to find and treat those who have dangerous abdominal fat or who have signs of metabolic syndrome. The review of the existing evidence stresses the importance of overweight individuals following the general recommendations about a healthy lifestyle with regard to diet and physical activity.

Discussion

A major research effort is needed to find ways to prevent overweight in the future and to prevent health problems among overweight individuals.

ORDLISTE

Bariatrisk kirurgi = et kirurgisk indgreb på de øverste dele af mave- og tarmkanal mod fedme. Omfatter bl.a. gastric bypass og gastric banding.

Confounding = faktor, som ikke er led i årsagskæden fra eksponering til udfald, men er en selvstændig årsag til udfaldet og er associeret med eksponeringen.

Cytokiner = gruppe af relativt lavmolekylære peptider og glykopeptider, som biologisk er særdeles aktive og formidler kemisk kommunikation mellem kroppens celler.

Diglycerider = glycerol bundet til to molekyler fedtsyre.

Dyslipidæmi = forandret fedtstofprofil i blodet karakteriseret ved høj koncentration af triglycerid, VLDL-kolesterol (very-low density lipoprotein) og LDL-kolesterol (low-density lipoprotein) kombineret med lav koncentration af HDL-kolesterol (high-density lipoprotein).

Effektmodifikation = hvis en faktor kan påvirke (modificere) effekten af en eksponering. I sådanne tilfælde har en eksponering (eller behandling) ikke samme effekt på alle. Typiske faktorer, som kan påvirke effekten af en eksponering, er køn, alder, arvelige faktorer og livsstilsfaktorer, så som rygning.

Endoplasmatisk reticulum = celleorganel, der består af et netværk af sække og rør i celler (med kernemembran), der er aktivt i membransyntese og metaboliske processer.

Epidemiologi = den videnskabelige disciplin, der har til formål at påvise forekomsten og determinanter for sundhed og sygdomme i humane populationer og anvendelsen af denne viden til at styre sundhedsproblemer. Det er en disciplin, der systematisk anvender befolkningens erfaringer vedrørende eksponeringer (sociale faktorer, livsstilsfaktorer, miljøfaktorer, behandlinger osv.) og sundhed. Det er en disciplin, der bygger på eksperimentelle og observerende undersøgelsesmetoder.

Fibrose = betegnelse for patologisk øget mængde fibrøst, kollagent bindevæv, ofte arvæv.

Glycerol = Glycerol er en trialkohol, som indgår i triglycerider.

Hazard ratio = risiko ved en given faktors indvirkning i forhold til dem, som ikke har denne faktor.

Inflammation = betændelsestilstand, et kompleks af processer som er organismens lokale reaktion på cellebeskadigelse.

Kohorte = en defineret gruppe individer, der følges over tid.

Lipodystofi = forskellige former for dårligt eller ikke fungerende fedtvæv, som kan være genetisk eller fremkaldt af bestemte former for medicin fx anti-HIV medicin.

Mitokondrier = celleorganel, hvis vigtigste funktion er at producere energi i form af den energirige kemiske forbindelse ATP.

Monoglycerid = glycerol bundet til ét fedtmolekyle.

Metaanalyse = en samlet systematisk og statistisk bearbejdning af mange videnskabelige undersøgelser lavet over samme emne.

Relativ risiko (RR) = forholdet mellem risikoen i to grupper. Undertiden anvendes relativ risiko også som et estimat, der er beregnet som Odds Ratio (OR) og som Hazard Ratio.

Review-artikel = oversigtsartikel

ROS-aktivering = aktivering af såkaldte Reactive Oxygen Species, der er en betegnelse for en række reaktive forbindelser, som dannes under normale fysiologiske omstændigheder i kroppen. ROS dannes gennem elektrontransportkæden.

Subkutant fedt = fedt i underhuden.

Triglycerid = gruppe af fedtstoffer, lipider, som kemisk set er estere af tre fedtsyrer (mættede eller umættede) med alkoholen glycerol.

LITTERATURLISTE

1. Sundhedsstyrelsen. Den nationale sundhedsprofil 2010 - Hvordan har du det? København; 2011.

2. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. Endocr Rev 2008 Dec;29(7):777-822.

3. Sundhedsstyrelsen, Dansk Selskab for Almen Medicin. Opsporing og behandling af overvægt hos voksne. København; 2009.

4. Lew E, End JA, Wilber JA. The new build and blood pressure study. Trans Assoc Life Insur Med Dir Am 1979;62:154-74.

5. Dublin LI. Relation of obesity to longevity. N Engl J Med 1953 Jun 4;248(23):971-4.

6. Waaler HT. Hazard of obesity - the Norwegian experience. Acta Med Scand Suppl 1988;723:17-21.

7. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. N Engl J Med 2006 Aug 24;355(8):763-78.

8. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med 1999 Oct 7;341(15):1097-105.

9. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 2008 Nov 13;359(20):2105-20.

10. Berrington de GA, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med 2010 Dec 2;363(23):2211-9.

11. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.

12. 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 Jan 2;309(1):71-82.

13. Zimmermann E, Holst C, Sørensen TIA. Lifelong doubling of mortality in men entering adult life as obese. Int J Obes (Lond) 2011 Sep;35(9):1193-9.

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

15. Davey SG, Sterne JA, Fraser A, Tynelius P, Lawlor DA, Rasmussen F. The association between BMI and mortality using offspring BMI as an indicator of own BMI: large intergenerational mortality study. BMJ 2009;339:b5043.

16. Comstock GW, Kendrick MA, Livesay VT. Subcutaneous fatness and mortality. Am J Epidemiol 1966 May;83(3):548-63.

17. Bigaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, et al. Body fat and fat-free mass and all-cause mortality. Obes Res 2004 Jul;12(7):1042-9.

18. Bigaard J, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, Sørensen TIA. Waist circumference, BMI, smoking, and mortality in middle-aged men and women. Obes Res 2003 Jul;11(7):895-903.

19. Bigaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, et al. Waist and hip circumferences and all-cause mortality: usefulness of the waist-to-hip ratio? Int J Obes Relat Metab Disord 2004 Jun;28(6):741-7.

20. Cameron AJ, Magliano DJ, Soderberg S. A systematic review of the impact of including both waist and hip circumference in risk models for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. Obes Rev 2013 Jan;14(1):86-94.

21. Bigaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, et al. Waist circumference and body composition in relation to all-cause mortality in middle-aged men and women. Int J Obes (Lond) 2005 Jul;29(7):778-84.

22. Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. Obesity (Silver Spring) 2006 Feb;14(2):336-41.

23. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2009;9:88.

24. Zimmermann E, Holst C, Sørensen TIA. Morbidity, including fatal morbidity, throughout life in men entering adult life as obese. PLoS One 2011;6(4):e18546.

25. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. Hum Reprod 2007 Jun;22(6):1634-7.

26. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry 2010 Mar;67(3):220-9.

27. Misiak B, Leszek J, Kiejna A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease - the emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity. Brain Res Bull 2012 Nov 1;89(3-4):144-9.

28. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TIA, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. Mult Scler 2013 Apr 2.

29. Neovius K, Johansson K, Kark M, Neovius M. Obesity status and sick leave: a systematic review. Obes Rev 2009 Jan;10(1):17-27.

30. Neovius K, Johansson K, Rossner S, Neovius M. Disability pension, employment and obesity status: a systematic review. Obes Rev 2008 Nov;9(6):572-81.

31. Chrysant SG. New insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk.J Am Soc Hypertens. 2013 Jan-Feb;7(1):85-94.

32. Kyulo NL, Knutsen SF, Fraser GE, Singh PN. Effect of weight loss in adults on estimation of risk due to adiposity in a cohort study. Obesity (Silver Spring) 2012 Jan;20(1):206-13.

33. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Davey SG, et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. PLoS Med 2012;9(5):e1001212.

34. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk - a review of the literature. Eur J Clin Nutr 2010 Jan;64(1):16-22.

35. Chang SH, Beason TS, Hunleth JM, Colditz GA. A systematic review of body fat distribution and mortality in older people. Maturitas 2012 Jul;72(3):175-91.

36. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005 Apr 16;365(9468):1415-28.

37. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006 Dec 14;444(7121):881-7.

38. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008 Jun;28(6):1039-49.

39. Black E, Holst C, Astrup A, Toubro S, Echwald S, Pedersen O, et al. Long-term influences of body-weight changes, independent of the attained weight, on risk of impaired glucose tolerance and Type 2 diabetes. Diabet Med 2005 Sep;22(9):1199-205.

40. Fontaine KR, Barofsky I. Obesity and health-related quality of life. Obes Rev 2001 Aug;2(3):173-82.

41. Jia H, Lubetkin EI. The impact of obesity on health-related quality-of-life in the general adult US population. J Public Health (Oxf) 2005 Jun;27(2):156-64.

42. Han TS, Tijhuis MA, Lean ME, Seidell JC. Quality of life in relation to overweight and body fat distribution. Am J Public Health 1998 Dec;88(12):1814-20.

43. Jia H, Lubetkin EI. Trends in quality-adjusted life-years lost contributed by smoking and obesity. Am J Prev Med 2010 Feb;38(2):138-44.

44. Ferland A, Eckel RH. Does sustained weight loss reverse the metabolic syndrome? Curr Hypertens Rep 2011 Dec;13(6):456-64.

45. Pasanisi F, Contaldo F, de SG, Mancini M. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001 Dec;11(6):401-6.

46. Poobalan A, Aucott L, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes - a systematic review. Obes Rev 2004 Feb;5(1):43-50.

47. Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Waltering A, Hemkens LG, Semlitsch T, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. Cochrane Database Syst Rev 2011;(9):CD008274.

48. Penn L, White M, Lindstrom J, den Boer AT, Blaak E, Eriksson JG, et al. Importance of weight loss maintenance and risk prediction in the prevention of type 2 diabetes: analysis of European Diabetes Prevention Study RCT. PLoS One 2013;8(2):e57143.

49. Shea MK, Houston DK, Nicklas BJ, Messier SP, Davis CC, Miller ME, et al. The effect of randomization to weight loss on total mortality in older overweight and obese adults: the ADAPT Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2010 May;65(5):519-25.

50. Shea MK, Nicklas BJ, Houston DK, Miller ME, Davis CC, Kitzman DW, et al. The effect of intentional weight loss on all-cause mortality in older adults: results of a randomized controlled weight-loss trial. Am J Clin Nutr 2011 Sep;94(3):839-46.

51. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med 2013 Mar;273(3):219-34.

52. Smith DL, Jr., Nagy TR, Allison DB. Calorie restriction: what recent results suggest for the future of ageing research. Eur J Clin Invest 2010 May;40(5):440-50.

53. Vasselli JR, Weindruch R, Heymsfield SB, Pi-Sunyer FX, Boozer CN, Yi N, et al. Intentional weight loss reduces mortality rate in a rodent model of dietary obesity. Obes Res 2005 Apr;13(4):693-702.

54. Dublin LI. Benefits of reducing. Am J Public Health Nations Health 1953 Aug;43(8):993-6.

55. Mikkelsen KL, Heitmann BL, Keiding N, Sørensen TIA. Independent effects of stable and changing body weight on total mortality. Epidemiology 1999 Nov;10(6):671-8.

56. 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 Jun;22(1):93-108.

57. Sørensen TIA. Weight loss causes increased mortality: pros. Obes Rev 2003 Feb;4(1):3-7.

58. Yang D, Fontaine KR, Wang C, Allison DB. Weight loss causes increased mortality: cons. Obes Rev 2003 Feb;4(1):9-16.

59. Sørensen TIA, Rissanen A, Korkeila M, Kaprio J. Intention to lose weight, weight changes, and 18-y mortality in overweight individuals without co-morbidities. PLoS Med 2005 Jun;2(6):e171.

60. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Reasons for intentional weight loss, unintentional weight loss, and mortality in older men. Arch Intern Med 2005 May 9;165(9):1035-40.

61. Wedick NM, Barrett-Connor E, Knoke JD, Wingard DL. The relationship between weight loss and all-cause mortality in older men and women with and without diabetes mellitus: the Rancho Bernardo study. J Am Geriatr Soc 2002 Nov;50(11):1810-5.

62. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight white men aged 40-64 years. Am J Epidemiol 1999 Mar 15;149(6):491-503.

63. Yaari S, Goldbourt U. Voluntary and involuntary weight loss: associations with long term mortality in 9,228 middle-aged and elderly men. Am J Epidemiol 1998 Sep 15;148(6):546-55.

64. Berentzen T, Sørensen TIA. Effects of intended weight loss on morbidity and mortality: possible explanations of controversial results. Nutr Rev 2006 Nov;64(11):502-7.

65. 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 Nov;8(6):503-13.

66. Simonsen MK, Hundrup YA, Obel EB, Grønbæk M, Heitmann BL. Intentional weight loss and mortality among initially healthy men and women. Nutr Rev 2008 Jul;66(7):375-86.

67. French SA, Folsom AR, Jeffery RW, Zheng W, Mink PJ, Baxter JE. Weight variability and incident disease in older women: the Iowa Women's Health Study. Int J Obes Relat Metab Disord 1997 Mar;21(3):217-23.

68. Gregg EW, Gerzoff RB, Thompson TJ, Williamson DF. Intentional weight loss and death in overweight and obese U.S. adults 35 years of age and older. Ann Intern Med 2003 Mar 4;138(5):383-9.

69. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. Am J Epidemiol 1995 Jun 15;141(12):1128-41.

70. Will JC, Williamson DF, Ford ES, Calle EE, Thun MJ. Intentional weight loss and 13-year diabetes incidence in overweight adults. Am J Public Health 2002 Aug;92(8):1245-8.

71. Eilat-Adar S, Eldar M, Goldbourt U. Association of intentional changes in body weight with coronary heart disease event rates in overweight subjects who have an additional coronary risk factor. Am J Epidemiol 2005 Feb 15;161(4):352-8.

72. Eilat-Adar S, Goldbourt U, Resnick HE, Howard BV. Intentional weight loss, blood lipids and coronary morbidity and mortality. Curr Opin Lipidol 2005 Feb;16(1):5-9.

73. Parker ED, Folsom AR. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2003 Dec;27(12):1447-52.

74. 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 Nov;10(6):627-38.

75. 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 Jun;58(6):568-78.

76. Blissmer B, Riebe D, Dye G, Ruggiero L, Greene G, Caldwell M. Health-related quality of life following a clinical weight loss intervention among overweight and obese adults: intervention and 24 month follow-up effects. Health Qual Life Outcomes 2006;4:43.

77. Kolotkin RL, Norquist JM, Crosby RD, Suryawanshi S, Teixeira PJ, Heymsfield SB, et al. One-year health-related quality of life outcomes in weight loss trial participants: comparison of three measures. Health Qual Life Outcomes 2009;7:53.

78. Fine JT, Colditz GA, Coakley EH, Moseley G, Manson JE, Willett WC, et al. A prospective study of weight change and health-related quality of life in women. JAMA 1999 Dec 8;282(22):2136-42.

79. Verkleij SP, Adriaanse MC, Wendel-Vos GC, Schuit AJ. Longitudinal relation between weight change and quality of life in a community-based population: a prospective cohort study. Eur J Public Health 2013 Apr;23(2):285-90.

80. Hall KD. Body fat and fat-free mass inter-relationships: Forbes's theory revisited. Br J Nutr 2007 Jun;97(6):1059-63.

81. Allison DB, Zannolli R, Faith MS, Heo M, Pietrobelli A, VanItallie TB, et al. Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. Int J Obes Relat Metab Disord 1999 Jun;23(6):603-11.

82. Hallgreen CE, Hall KD. Allometric relationship between changes of visceral fat and total fat mass. Int J Obes (Lond) 2008 May;32(5):845-52.

83. Berentzen TL, Jakobsen MU, Halkjær J, Tjonneland A, Overvad K, Sørensen TIA. Changes in waist circumference and mortality in middle-aged men and women. PLoS One 2010;5(9).

84. Berentzen TL, Jakobsen MU, Stegger JG, Halkjær J, Tjønneland A, Sørensen TIA, et al. Changes in waist circumference and the incidence of acute myocardial infarction in middle-aged men and women. PLoS One 2011;6(10):e26849.

85. Berentzen TL, Jakobsen MU, Halkjær J, Tjønneland A, Sørensen TIA, Overvad K. Changes in waist circumference and the incidence of diabetes in middle-aged men and women. PLoS One 2011;6(8):e23104.

86. Janiszewski PM, Ross R. Physical activity in the treatment of obesity: beyond body weight reduction. Appl Physiol Nutr Metab 2007 Jun;32(3):512-22.

87. Rejeski WJ, Marsh AP, Chmelo E, Rejeski JJ. Obesity, intentional weight loss and physical disability in older adults. Obes Rev 2010 Sep;11(9):671-85.

88. Ross R, Bradshaw AJ. The future of obesity reduction: beyond weight loss. Nat Rev Endocrinol 2009 Jun;5(6):319-25.

89. Coker RH, Williams RH, Yeo SE, Kortebein PM, Bodenner DL, Kern PA, et al. The impact of exercise training compared to caloric restriction on hepatic and peripheral insulin resistance in obesity. J Clin Endocrinol Metab 2009 Nov;94(11):4258-66.

90. 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 Nov;20(11):2202-12.

91. Ohkawara K, Tanaka S, Miyachi M, Ishikawa-Takata K, Tabata I. A dose-response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. Int J Obes (Lond) 2007 Dec;31(12):1786-97.

92. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000 Jul 18;133(2):92-103.

93. Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. Obes Res 2004 May;12(5):789-98.

94. Slentz CA, Houmard JA, Kraus WE. Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response. Obesity (Silver Spring) 2009 Dec;17 Suppl 3:S27-S33.

95. Østergaard JN, Grønbæk M, Schnohr P, Sørensen TIA, Heitmann BL. Combined effects of weight loss and physical activity on all-cause mortality of overweight men and women. Int J Obes (Lond) 2010 Apr;34(4):760-9.

96. Folsom AR, French SA, Zheng W, Baxter JE, Jeffery RW. Weight variability and mortality: the Iowa Women's Health Study. Int J Obes Relat Metab Disord 1996 Aug;20(8):704-9.

97. French SA, Jeffery RW, Folsom AR, Williamson DF, Byers T. Relation of weight variability and intentionality of weight loss to disease history and health-related variables in a population-based sample of women aged 55-69 years. Am J Epidemiol 1995 Dec 15;142(12):1306-14.

98. Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB, Stokes J, III, Kreger BE, Belanger AJ, et al. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. N Engl J Med 1991 Jun 27;324(26):1839-44.

99. Field AE, Malspeis S, Willet WC. Weight cycling and mortality among middle-aged or older women. Arch Intern Med. 2009 May 11;169(9):881-6.

100. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj LC, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;345:e7191.

101. Sørensen TIA. Obesity defined as excess storage of inert triglycerides - do we need a paradigm shift? Obes Facts 2011;4(2):91-4.

102. Sørensen TIA. Is obesity a healthy active response to an expected future lack of energy rather than a passive storage of surplus energy? Obes Facts 2012;5(3):431-5.

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

104. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. JAMA Surg. 2014 Mar;149(3):275-87.

105. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 8;8:CD003641.

106. Birks S, Peeters A, Backholer K, O'Brien P, Brown W. A systematic review of the impact of weight loss on cancer incidence and mortality. Obes Rev. 2012 Oct;13(10):868-91.

107. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):145-54.

108. Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glümer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. BMJ. 2014 Jun 9;348:g3617.

109. Barry VW, Baruth M. Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2014 Jan-Feb;56(4):382-90.