

# 7. Effekt av fetmabehandling på sjukdomar och speciella tillstånd

---

## 7.1 Diabetes Mellitus (typ 2)

### Sammanfattning

Med den globala ökningen av fetma har det följt en dramatisk stegring av insjuknandet i typ 2-diabetes. Mot denna bakgrund har granskats vilken effekt behandling av fetma har på

1. glukoskontrollen vid typ 2-diabetes och
2. prevention av typ 2-diabetes för riskpersoner.

### Resultat

Tio identifierade behandlingsstudier uppvisar betydande olikheter avseende patienturval och fetmabehandling: energireducerad kost, VLCD (lågenergikost), fysisk aktivitet samt läkemedel (orlistat och sibutramin). Vad som främst framkommer är att viktnedgång med 5–10 kg utgör förutsättning för att kliniskt betydelsefull effekt på glukoskontrollen ska uppnås under en 6–12 månadersperiod. Glukoskontrollen har i dessa studier bedömts genom bestämning av glykerat hemoglobin, en metod som avspeglar medelblodglukos över föregående 1–2 månadersperiod. Effekten är därefter blygsam, vilket beror på att viktnedgången vanligen inte består och att diabetessjukdomens svårighetsgrad ökar. Samtliga studier har medelhögt bevisvärde (Evidensstyrka 2).

Hos majoriteten av personer med grav fetma, som efter magsäckskirurgiskt ingrepp minskat markant i vikt, normaliserades blodglukos till fulla och diabetessjukdomen behövde inte längre behandlas.

Hos personer med höggradig fetma, vilka minskat betydligt i vikt efter kirurgi, kan insjuknandet i typ 2-diabetes markant förhindras.

En nordamerikansk och en finsk preventionsstudie har visat att ändrad livsstil i form av energireducerad kost och ökad motion under två år

kan drygt halvera insjuknandet i typ 2-diabetes hos personer i riskzon pga övervikt/fetma och nedsatt glukostolerans (Evidensstyrka 1).

## Slutsatser

Med olika former av behandling som åstadkommer viktnedgång med minst 5 procent kan glukoskontrollen förbättras under ett drygt halvår till ett år. Kirurgisk behandling av höggradig fetma resulterar i mer uttalad och bestående effekt samt förhindrar i stor utsträckning nyinsjuknandet i typ 2-diabetes. Med livsstilsförbättrande åtgärder, lämplig kost och ökad motion, har insjuknandet i typ 2-diabetes kunnat förebyggas hos personer med övervikt/fetma.

## Inledning

Omkring 80 procent av patienter med typ 2-diabetes beräknas ha fetma eller övervikt. Fetma anses utgöra den starkaste icke-ärflika faktorn för typ 2-diabetes. Studier från olika länder och etniska grupper har visat på ett orsakssamband mellan fetma/övervikt och typ 2-diabetes [31]. I Nurses' Health Study var den relativa risken för diabetesinsjuknandet förhöjd omkring 20 gånger vid BMI >30 och omkring 40 gånger vid BMI >35 [12]. Riskfaktorer för utveckling av typ 2-diabetes är fetma i barnaåren, tilltagande viktökning efter 18 års ålder och ökad mängd bukfett. Detta har framkommit i prospektiva studier av personers midja/höftkvot [3,4,13,21,25]. Såväl nedsatt glukostolerans som minskad insulinkänslighet ("insulinresistens") är relaterade till mängden bukfett.

Den tilltagande förekomsten av fetma anses vara den främsta orsaken till att insjuknandet i typ 2-diabetes ökar globalt, speciellt i utvecklingsländer [15]. Denna trend är dock inte likartad i alla länder. En stor undersökning från Nord-Trøndelag har visat att även om förekomsten av fetma steg kraftigt mellan åren 1984–1986 och 1994–1996 ökade förekomsten av typ 2-diabetes generellt sett endast måttligt, från 2,9 procent till 3,2 procent, och gällde dessutom endast män, främst i åldersgruppen 50–59 år [23].

Om viktreduktion bestått under många år minskar enligt Framinghamstudien insjuknandet i typ 2-diabetes med nära 40 procent hos 30–50-åringar med BMI  $\geq 27$  [24].

## Metod

I litteraturgranskningen ingår även artiklar som redovisats i Kapitel 4. Därutöver har uppföljning skett fram till 1 oktober 2001. Sammanställningen omfattar icke-kirurgiska behandlingsstudier som är randomiserade och pågått minst 24 veckor samt kirurgiska studier med kontrollgrupp. Endast de studier med läkemedel mot fetma som registrerats i Sverige har medtagits. Preventionsstudier är RCT utom när kirurgiska metoder utvärderats.

## Resultat

### Effekt av fetmabehandling på typ 2-diabetes

Tio studier har granskats (Tabell 7.1.1). I en studie över två år och med ringa bortfall har ett utvidgat behandlingsprogram innefattande beteendemodifiering jämte råd om ökad fysisk aktivitet jämförts med konventionell kostbehandling [2]. Gemensamt för programmen var energireduktion med 500 kcal per dag. Efter sex månader var den genomsnittliga viktminskningen större i gruppen med utvidgat program (2,9 kg) jämfört med det konventionella (1,2 kg). I analogi härmed sjönk HbA<sub>1</sub> mer i experimentgruppen (1,0 procent), än i kontrollgruppen (0,1 procent). Efter två år förelåg inga skillnader mellan studiegrupperna.

I en annan studie jämfördes lågenergikost i form av VLCD (400 kcal per dag under åtta veckor) med konventionellt viktreduktionsprogram. VLCD medförde efter 20 veckor väsentligt större viktreduktion (18,6 kg) än konventionell kostregim (10,1 kg), men vid uppföljningen efter 72 veckor förelåg ingen skillnad [36]. I gruppen som behandlats med VLCD var HbA<sub>1</sub> däremot lägre vid båda uppföljningstillfällena. Den skiftande behandlingen av diabetes (kost, tabletter och insulin) i förening med det låga patientantalet drar ned studiens bevisvärde.

I en likartad studie jämfördes effekten av två 12-veckorsperioder med lågenergikost av typ VLCD (400–500 kcal/dag) med konventionell, balanserad och energibegränsad kost (1 000–1 200 kcal/dag) [32]. Efter ett år var viktminskningen likartad i studiegrupperna, 14,2 kg respektive 10,5 kg. En betydande del av den viktnedgång som noterats redan efter 12 veckor kvarstod, men däremot inte den förbättrade glukoskontrollen.

I en finsk studie ingick patienter med nydiagnostiserad typ 2-diabetes och medel-BMI omkring 34 som först erhållit tre månaders basal kostundervisning [17]. De randomiserades under det följande året till konventionell kostbehandling eller till ett intensivt undervisningsprogram med syfte att sänka kostens innehåll av energi och fett. Dessa effekter uppnåddes, men däremot varken viktnedgång eller förbättrad glukoskontroll (HbA<sub>1C</sub>). Däremot konstaterades sänkning av triglycerider och ökning av HDL-kolesterol.

Värdet av fysisk aktivitet som tillägg till kostprogram har studerats [34]. Ett måttligt intensivt träningsprogram, som innebar minst tre halvmilspromenader per vecka, medförde efter 62 veckor större viktminskning än enbart kostregim. Studiegrupperna uppvisade däremot ingen skillnad i vare sig glukoskontroll eller självrapporterat energiintag.

I en multicenterstudie som inkluderade närmare 400 tablettbehandlade personer med typ 2-diabetes och fetma/övervikt resulterade ett års behandling med orlistat (120 mg x 3) i större viktnedgång (6,2 kg) än placebo (4,3 kg) [11]. HbA<sub>1C</sub> sjönk från utgångsvärdet, omkring 7,5 procent motsvarande 0,28 procentenheter i orlistatgruppen, men steg med 0,18 procentenheter i kontrollgruppen. Medicineringen med tabletter (sulfonureid) kunde reduceras i orlistatgruppen. Bortfallet i denna grupp var 30 procent och i kontrollgruppen 12 procent, vilket minskar studiens bevisvärde något.

I en svensk multicenterstudie var syftet att belysa effekten av viktminskning med orlistat på riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdom, typ 2-diabetes, hypertoni och högt kolesterol hos patienter med högt BMI (28–38). Efter två veckors behandling med minskat energiintag randomiserades 376 patienter till behandling med orlistat (120 mg x 3) eller placebo (1 x 3) under ett år. Av patienter med typ 2-diabetes behandlades 54 med orlistat och 44 med placebo. Den genomsnittliga viktminskningen efter ett år var större i orlistatgruppen (5,4 procent) än i placebogruppen (3,5 procent) vilket motsvarar en skillnad på omkring 2 kg. HbA<sub>1C</sub> sjönk mer i orlistatgruppen (0,65 procentenheter) än i placebogruppen (0,14 procentenheter). Den kliniska relevansen är svårvärderad eftersom HbA<sub>1C</sub>-värden inte anges i absoluta tal utan endast som förändringar över tiden. Vidare redovisas inte om bortfall förekom.

Fujioka och medarbetare har i en randomiserad, placebokontrollerad och dubbelblind multicenterstudie utvärderat effekten av sibutramin hos patienter med BMI 27–40 och med typ 2-diabetes, som inte var tillfredsställande behandlade med tabletter eller enbart kost [6]. Efter fem veckors inkörningsperiod randomiserades 89 patienter till behandling med sibutramin i en initial dos på 5 mg per dag, som vid behov ökades till maximalt 20 mg per dag, eller till behandling med placebo. Efter 24 veckor var viktminskningen större (4,3 kg) i sibutramingruppen än i placebogruppen (0,3 kg). I båda studiegrupperna steg HbA<sub>1C</sub> marginellt. För fem patienter med minst tio procents viktnedgång sjönk HbA<sub>1C</sub> avsevärt, 1,40 procentenheter, men däremot inte för de 19 patienter vars viktnedgång endast var 5–10 procent.

Effekt av sibutramin (10 mg x 2) tillsammans med reducerat energiintag har utvärderats i en randomiserad kontrollerad studie hos patienter med otillfredsställande kontroll (HbA<sub>1C</sub> >8 procent) av typ 2-diabetes trots maximal dos av sulfonureid i kombination med metformin [7]. Efter sex månader var viktnedgången större i sibutramingruppen (9,6 kg) än efter placebo (0,9 kg). Vidare sjönk HbA<sub>1C</sub> mer i sibutramingruppen, 2,7 procentenheter, jämfört med 0,5 procentenheter för de som behandlats med placebo.

Effekterna av ett väletablerat medel vid diabetesbehandling (metformin 1 700 mg per dag), har undersökts hos personer med fetma och typ 2-diabetes, som inte var tillfredsställande kontrollerad med enbart kost [18]. Jämfört med placebo medförde metformin såväl större viktminskning (8,8 kg jämfört med 1,0 kg) som förbättrad glukoskontroll (HbA<sub>1C</sub> 7,4 procent, jämfört med 8,3 procent).

Ett par studier belyser hur stor viktnedgång som krävs för att uppnå viss grad av glukoskontroll, HbA<sub>1C</sub> eller HbA<sub>1</sub>, och fastblodglukos [1,35]. Genom gruppinformation om kost och fysisk aktivitet uppnådde efter ett år endast 6 av totalt 114 patienter helt tillfredsställande fastblodglukosnivå (<6,1 mmol/l) [35]. För detta mål krävdes viktnedgång med minst 13,6 kg. För de 20 patienter som hade minskat i vikt med 6,9–13,6 kg var behandlingsresultatet acceptabelt med fastblodglukos 6,1–9,0 mmol/l.

Resultat från en omfattande studie från Storbritannien (UKPDS) medger en mer noggrann analys av samband mellan viktnedgång och effekt på glukosnivå [1]. Studieuppläggningsen innebar att de 482 patienterna med nyupptäckt typ 2-diabetes som efter tre månader med energireducerad kost uppfyllde behandlingsmålet (fasteplasmaglukos  $<6,0$  mmol/l) fick behålla denna kostregim under ytterligare ett år. Dessutom behandlades med denna regim även 341 diabetiker med fasteplasmaglukos  $>6,0$  mmol/l enligt randomiseringsprotokollet. För samtliga patienter analyserades samband mellan viktminskning och effekt på fasteglukos. Därvid kunde beräknas att, för en hypotetisk genomsnittspatient med fasteplasmaglukos  $12,0$  mmol/l vid diagnostillfället, krävdes cirka 30 procents viktnedgång, dvs 20 kg, för att helt tillfredsställande glukoskontroll (fasteplasmaglukos,  $<6,0$  mmol/l) skulle uppnås. Variationen var i praktiken betydande och således konstaterades inte sällan avsevärd förbättring av blodglukos även hos patienter som endast marginellt hade minskat i vikt.

En uppföljning har gjorts av patienter med typ 2-diabetes ( $n=146$ ) och nedsatt glukostolerans ( $n=152$ ) omkring 14 år efter fetmabehandling med kirurgi (gastric bypass) [27]. Omkring 90 procent av samtliga patienter uppvisade helt normala värden på fasteglukos och HbA<sub>1c</sub>. Medel-BMI hade sjunkit från omkring 50 till omkring 35.

En uppföljning har företagits även på 154 personer med typ 2-diabetes som i genomsnitt nio år tidigare genomgått kirurgi (Roux-en-Y gastric bypass) för höggradig fetma (ej medtagen i Tabell 7.1.1) [22]. Kontrollgruppen ( $n=74$ ), som utgjordes av personer som avböjde operation, följdes i genomsnitt omkring sex år. I operationsgruppen sjönk andelen patienter som initialt behandlades med insulin eller tabletter från 39 procent till 9 procent, medan i kontrollgruppen steg denna från 56 procent till 88 procent.

## **Prevention av typ 2-diabetes**

Effekten av olika metoder att förebygga typ 2-diabetes hos speciella riskgrupper har blivit belysta i åtta studier [10,16,20,26,28,29,30,37] (Se Tabell 7.1.2).

En randomiserad studie i Kina har utvärderat tre olika interventionsprogram (energireducerad kost, ökad fysisk aktivitet och kombination av dessa) hos patienter med nedsatt glukostolerans som identifierats

genom omfattande screening [26]. För personer med övervikt (medel-BMI 28) var ambitionen att åstadkomma en minskning till BMI 23. Efter sex år hade BMI i genomsnitt minskat med 1,6 enhet i kombinationsgruppen och med omkring 1 enhet i de övriga två interventionsgrupperna samt i kontrollgruppen. Inga säkra förändringar av kostsammansättning eller energiintag påvisades, men kombinationsgruppen självrapporterade ökad fysisk aktivitet. Samtliga personer utan känd diabetes undersöktes vartannat år med oral glukosbelastning, varvid konstaterades att diabetesinsjuknandet var omkring en tredjedel lägre i de tre interventionsgrupperna (11 per 100 personår) jämfört med kontrollgruppen (17 per 100 personår). Studiens styrka minskade något av att randomisering skedde på klinikbasis och inte på individbasis. Vidare är inte bortfallet redovisat.

En av studierna avser personer med hög risk för insjuknande i typ 2-diabetes med anledning av en eller två biologiska föräldrar med typ 2-diabetes och dessutom kroppsvikt som översteg den ideala med 30–100 procent [37]. Deltagarna (n=154), som var i åldrarna 40–55 år, randomiserades till fyra interventionsgrupper:

1. Lågenergikost, initialt 800–1 000 kcal och senare 1 200–1 500 kcal per dag
2. Fysisk aktivitet motsvarande 1 500 kcal per vecka
3. Fysisk aktivitet samt lågenergikost
4. Skriftlig information med råd om kost och fysisk aktivitet.

De två grupperna som behandlades med energireducerad kost uppnådde större viktminskning än övriga grupper efter 6 och 12 månader, men det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna efter 24 månader. Totalt insjuknade 21 personer i diabetes utan skillnad mellan grupperna. Författarna beräknade att viktminskning på 4,5 kg medförde 30 procent lägre risk för insjuknande i typ 2-diabetes.

Effekterna av minskat energiintag genom begränsning av fettmängden har studerats hos personer med nedsatt glukostolerans eller lätt stegrad fastglukos och medel-BMI 29 [29]. Viktminskningen var större i interventionsgruppen både efter ett och två år, i genomsnitt 3,3 kg respektive 3,2 kg, men skillnaden kvarstod inte efter fem år. I samma takt avtog den initialt gynnsamma effekten på glukosintoleransen. Bortfallet var stort, omkring 40 procent.

En sammanställning av fynd från många amerikanska och europeiska multicenterstudier med orlistat i kombination med lågenergikost har redovisats [10]. I studierna ingick personer med BMI omkring 36, varav huvudparten med normal glukostolerans. Efter omkring 580 dagar var den genomsnittliga viktminskningen i orlistatgruppen 6,7 kg och i placebogruppen 3,8 kg. Insjuknandet i typ 2-diabetes efter ett år var lägre (2 av 303 patienter) efter behandling med orlistat (120 mg x 3) än med placebo (7 av 245) patienter. Bortfallen var omkring 30 procent i båda studiegrupperna, vilket drar ned studiens bevisvärde.

I den pågående svenska SOS-studien har rapporterats åttaårsresultaten efter kirurgi, huvudsakligen ”vertical banded gastroplasty” (VBG) [28]. Den genomsnittliga viktnedgången var 20,1 kg (16,3 procent) för de 483 uppföljda patienterna (70 procent) som initialt hade medel-BMI 41,7. Diabetesinsjuknandet var markant lägre i den kirurgiskt behandlade gruppen (3,6 procent) än i den matchade och konventionellt behandlade kontrollgruppen (18,5 procent).

Likvärdiga resultat har framkommit i en nordamerikansk studie [20]. Patienter med höggradig fetma (>45 kg övervikt) som genomgick ”gastric bypass” (n=109) och patienter som, utan medicinska skäl, inte opererats (n=27) följdes i genomsnitt 5,8 år. I experimentgruppen diagnostiserades typ 2-diabetes hos en patient (incidens 0,15/100 personår) och i kontrollgruppen hos sex patienter (incidens 4,72/100 personår), vilket visar på en betydande skyddseffekt. Viktminskningen var drygt 50 procent av övervikten.

Först under de senaste åren har studier inletts av den storleksordning att diabetesprevention med såväl icke-farmakologiska som farmakologiska metoder kan antas bli vägledande för riktlinjer. I Finland inleddes 1993 en omfattande Diabetes Prevention Study, i vilken 522 överviktiga (BMI >25) personer (medelålder 55 år) med nedsatt glukostolerans deltog [5,30]. Deltagarna randomiserades till program med livsstilsförbättrande åtgärder, viktminskning och ökad fysisk aktivitet, eller till inga förebyggande åtgärder. Av en interrimrapport framgår att efter två år hade interventiongruppen minskat i genomsnitt med 3,5 kg och kontrollgruppen med 0,8 kg [30]. Insjuknandet i diabetes var dubbelt så högt i kontrollgruppen (6 procent) som i interventionsgruppen (3 procent).



I USA har genomförts en likartad, mer omfattande preventionsstudie med 3 234 personer, vars medelålder var 51 år, medel-BMI 34, genomsnittligt midjemått 105 cm, och som hade nedsatt glukostolerans samt ärftlighet för diabetes [16]. Deltagarna randomiserades till tre grupper: livsstilsförbättrande åtgärder, metformin eller placebo. Behandlingsmålen, som var viktnedgång med 7 procent och promenader sammanlagt 2,5 timmar per vecka, uppnåddes av 38 procent respektive 58 procent i livsstilsgruppen. Efter två år var viktnedgången större i denna grupp (5,6 kg) än i övriga grupper (metformin 2,1 kg, placebo 0,1 kg). Insjuknandet i typ 2-diabetes för personer med fetma (BMI 30–35) var väsentligt lägre, 4 fall per 100 personår, än i metformin- och placebogrupperna, 8 fall respektive 9 fall per personår. För personer med höggradig fetma, BMI  $\geq 35$ , var inciden- sen 14 fall per 100 personår i placebogrupperna och i övriga 7 fall per 100 personår. Som en konsekvens av resultaten avslutades studien ett år i förtid.

## Diskussion

Behandlingsstudiernas styrka ligger i att de är randomiserade och att, med undantag för läkemedelsstudierna, bortfallen var påfallande ringa. Behandlingstiden är för sju studier minst ett år, vilket är en uppföljnings- tid som är nödvändig för bedömning av den kliniska relevansen, men ingen studie är längre än två år. Som mått på grad av glukoskontroll har använts bestämning av HbA<sub>1c</sub> eller HbA<sub>1</sub> som belyser glukosvärden under föregående sexveckorsperiod. Nio av de tio studierna har medelhögt bevisvärde och en studie har lågt bevisvärde (Tabell 7.1.1).

Behandlingsstudierna uppvisar betydande heterogenitet med avseende på interventionsmetod, patientantal och behandling för diabetes. I några studier ingick patienter med nydiagnostiserad typ 2-diabetes som behand- lades med enbart energireducerad kost. I andra studier ingick patienter med långvarig sjukdom vars behandling för diabetes avslutades eller reducerades under studien. Detta förfarande är kliniskt motiverat men som effektvariabel osäkert såvida inte ett regelverk för dosjustering använts och noga beskrivits.

Även om studiernas varierande uppläggning försvårar tolkningen av resultaten framkommer några viktiga och samstämmiga fynd. Både

markant och bestående, helst fortskridande, viktnedgång är förutsättning för kliniskt betydelsefull effekt på glukoskontroll. Sambandet mellan effekt på glukos och viktreduktion är dock svagt, vilket sammanhänger med att sjukdomens svårighetsgrad och utveckling starkt varierar mellan olika individer.

Den förbättrade glukoskontrollen som åstadkommits genom viktnedgång förklaras av ökad insulinkänslighet. Denna effekt är väl relaterad till minskningen av mängd fett inuti buken, men beror också på förändringar i ämnesomsättningen. Kliniska och kliniskt experimentella studier har visat att redan innan vikten gått ner kan markant energireduktion leda till ökad insulinkänslighet och därmed förbättrad glukosomsättning [8,9,14,33].

Även de åtta individbaserade preventionsstudierna uppvisar betydande heterogenitet med avseende på såväl interventionsmetod som inklusionskriterier utöver övervikt/fetma, nämligen glukosintolerans, lätt förhöjt blodglukos eller enbart ärftlig diabetes. Av de åtta studierna har tre studier högt bevisvärde [16,28,30], fyra medelhögt och en lågt bevisvärde. Ett återkommande fynd är att viktnedgång i storleksordningen 3 kg under ett till två år oavsett interventionsmetod, medför ett något minskat insjuknande i diabetes. Detta gäller den alltfjämt pågående finska, individbaserade studien, i vilken interventionsgruppen efter två år hade minskat 3 kg mer i vikt än kontrollgruppen och hade omkring 50 procent lägre diabetesinsjuknande. I den mer omfattande nordamerikanska studien över tre år uppnåddes en reduktion av diabetesincidensen med 58 procent.



**Tabell 7.1.1** Randomiserade studier som avser effekt av fetmabehandling på kroppsvikt och glykerat hemoglobin vid typ 2-diabetes.

<b>Författare År Referens</b>	<b>Interventionsmetod</b>	<b>Utgångsdata Medel-BMI Medelvikt, kg</b>	<b>Diabetes- behandling i övrigt (n=antal patienter)</b>
Blonk MC et al 1994 [2]	1. Utvidgat program (beteendeterapi, fysisk aktivitet)	1. 31,3/92,3	Kost (15) Sulfonureid (45)
	2. Konventionellt program	2. 32,3/89,8	
Wing RR et al 1991 [36]	1. VLCD (8 veckor)	1. 37,3/102,1	Kost (6) Tabletter (20) Insulin (7)
	2. Konventionellt viktreduktionsprogram	2. 38,1/104,5	
Wing RR et al 1994 [32]	1. VLCD (400–500 kcal/dag) 2 x 12 veckor + lågenergikost 24 veckor	1. 37,4/105,8	Kost (15) Tabletter (52) Insulin (23)
	2. Lågenergikost (1 000–1 200 kcal/dag) 48 veckor	2. 38,3/107,7	
Laitinen JH et al 1993 [17]	1. Intensivt kostprogram 2. Konventionellt kostprogram. Föregått av 3 månaders basal kostundervisning	1. Män=32,6 Kv=35,3 2. Män=32,1 Kv=35,1	
Wing RR et al 1988 [34]	1. Fysisk aktivitet (promenad >0,5 mil x 3/vecka + Kostprogram	1. 37,5/104,1	Kost (3) Tabletter (19) Insulin (8)
	2. Kostprogram under 10 veckor	2. 37,9/102,0	
Hollander PA et al 1998 [11]	1. Orlistat (120 mg x 3)	1. 34,5/99,6	Tabletter (Sulfonureid)
	2. Placebo (1 x 3) Lågenergikost i båda grupperna DB	2. 34,0/99,7	

För teckenförklaring se slutet av tabellen

<b>Antal patienter/ Antal uppföljda</b>	<b>Resultat Vikt, kg</b>	<b>Resultat a) HbA<sub>1c</sub> b) HbA<sub>1c</sub> %</b>	<b>Resultat Övrigt</b>	<b>Bevisvärde Kommentar</b>
1. 30/27  2. 30/26 Kv ca 65%	<u>6 månader</u> 1. -2,9 kg* 2. -1,2 kg <u>2 år</u> 1. -3,5 kg 2. -2,1 kg	a) <u>6 månader</u> 1. -1,0* 2. -0,1 <u>2 år</u> 1. 0 2. +0,4		Medelhögt bevisvärde
1. 17/16 2. 19/19 Kv cirka 75%	<u>20 veckor</u> 1. -18,6 kg* 2. -10,4 kg <u>72 veckor</u> 1. -8,6 kg 2. -6,8 kg	a) <u>20 veckor</u> 1. -3,1* 2. -1,6 <u>72 veckor</u> 1. -1,2* 2. 1,4		Medelhögt bevisvärde. Oenhetlig medicinering försvårar jämförelse mellan grupperna
1. 45/38  2. 48/41 Kv 65%	<u>12 veckor</u> 1. -16,0 kg* 2. -11,1 kg <u>1 år</u> 1. -14,2 kg 2. -10,5 kg	a) <u>12 veckor</u> 1. -2,5 2. -1,4 <u>1 år</u> 1. 0,1 2. 0,2	Minskad anti-diabetika medicinering i Grupp 1. Effekten av VLCD på viktminskning. Minskning var efter 1 år större hos kvinnor	Medelhögt bevisvärde
1.40/40  2.46/40 Kv ca 45%	<u>Mellan månad 3-15</u> 1. -1,8 kg* 2. +1,0 kg	b) 1. -0,6 2. 0,3	HDL-kolesterol steg och TG sjönk i Grupp 1	Medelhögt bevisvärde
1. 15/13  2. 15/15 Kv ca 70%	<u>10 veckor</u> 1. -9,3 kg* 2. -5,6 kg <u>62 veckor</u> 1. -7,9 kg* 2. -3,8 kg	a) <u>10 veckor</u> 1. -2,4 2. -1,9 <u>62 veckor</u> 1. -1,4 2. -0,8	Viktminskning korrelerade till grad av självrapporterad fysisk aktivitet	Medelhögt bevisvärde
1. 163/139 2. 159/115 Kv ca 50%	<u>1 år</u> 1. -6,2 kg* 2. -4,3 kg	b) <u>1 år</u> 1. -0,28* 2. 0,18	Minskad anti-diabetika-medicinering i Grupp 1	Medelhögt bevisvärde

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 7.1.1** fortsättning

<b>Författare År Referens</b>	<b>Interventionsmetod</b>	<b>Utgångsdata Medel-BMI Medelvikt, kg</b>	<b>Diabetes- behandling i övrigt (n=antal patienter)</b>
Lindgärde F 2000 [19]	1. Orlistat (120 mg x 3) 2. Placebo (1 x 3) Energireducerad kost i två veckor och efter 6 månader. DB	◆	◆
Fujioka K et al 2000 [6]	1. Sibutramin (5 mg x 1 → 20 mg x 1) 2. Placebo (1 x 1) Fem veckors inkörnings- period med energi- reducerad kost. DB	1. 34,1/99,3 2. 33,8/98,2	Kost (30) Sulfonureid (118) Metformin (27)
Gokcel A et al 2001 [7]	1. Sibutramin (10 mg x 2) 2. Placebo (1 x 2) Lågenergikost (25 kcal/kg idealvikt och dag) Fett <30%	1. HbA <sub>1C</sub> 10,0% 2. HbA <sub>1C</sub> 9,8% trots maximal oral antidiabetika dos blodtryck <160/<100 Ej deltagit i viktprogram	Orala antidiabetika i maximaldos
Lee A et al 1998 [18]	1. Metformin (850 mg x 2) 2. Placebo (1 x 2) DB	1. 39,6/112,3 2. 40,0/109,8	Kost (48)

IGT = nedsatt glukosterans

\* statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna

◆ = uppgifter för patienter i sub-grupp med typ 2-diabetes saknas

VLCD = Very Low Calorie Diet, lågenergikost

Kv = Kvinnor

TG = Triglycerider

DB = Dubbelblind

<b>Antal patienter/ Antal uppföljda</b>	<b>Resultat Vikt, kg</b>	<b>Resultat a) HbA<sub>1c</sub> b) HbA<sub>1c</sub> %</b>	<b>Resultat Övrigt</b>	<b>Bevisvärde Kommentar</b>
1. 54/◆ 2. 44/◆	<u>52 veckor</u> 1. -5,4%* 2. -3,5%	b) <u>52 veckor</u> 1. -0,65* 2. -0,14	Minskad anti-diabetika-medicinering i Grupp 1	Lågt bevisvärde
1. 89/60 2. 86/61 Kv 55%	<u>24 veckor</u> 1. -4,3 kg* 2. -0,3 kg	b) 1. 0,06 2. 0,25	TG sjönk i Grupp 1	Medelhögt bevisvärde
1 30/29 2 30/25 Kv 100%	<u>Vikt</u> 1. -9,6 kg* 2. 0,9 kg <u>BMI</u> 1. -3,9* 2. -0,4	b) <u>6 månader</u> 1. -2,7* 2. -0,5	Kolesterol, TG, blodtryck och hjärtfrekvens sjönk och HDL-kolesterol steg i Grupp 1	Medelhögt bevisvärde
1. 24/24 2. 24/24 Kv 100%	<u>24 veckor</u> 1. -8,8 kg* 2. -1,0 kg	b) <u>24 veckor</u> 1. -1,0 2. -0,1	I en delstudie var aptitminskning högre med 1 700 mg jämfört med 850 mg Metformin	Medelhögt bevisvärde

**Tabell 7.1.2** Prevention.

Författare År Referens	Studie- Design	Inklusions- kriterier	Interventions- metod	Utgångsdata- Medel-BMI/ Medelvikt, kg
Pan XR et al 1997 [26]	RCT (med avseende på klinik)	IGT BMI $\geq 25$ >25 år	1. Energireducerad kost 2. Fysisk aktivitet 3. Energireducerad kost + fysisk aktivitet 4. Kontrollgrupp	BMI 1. 28,3 2. 27,9 3. 28,6 4. 28,5
Wing RR et al 1998 [37]	RCT	En eller två biologiska föräldrar med typ 2-diabetes. 30–100% övervikt 40–55 år	1. Energireducerad kost 2. Fysisk aktivitet 3. Energireducerad kost + fysisk aktivitet 4. Kontrollgrupp	
Swinburn BA et al 2001 [29]	RCT	IGT (n=162) eller högt normalt blodsocker (n=114) vid screening >40 år	1. Fettreducerad kost + återkommande undervisning 2. Vanlig kost	1. 29/86  2. 29/84
Heymsfield SB et al 2000 [10]	RCT	Undersökta med OGTT BMI 30–43	1. Orlistat 120 mg x 3 2. Placebo 1 x 3 + energi- reducerad (500–800 kcal) och energireducerad 4 veckor före randomisering	<u>BMI</u> <u>kg</u> 1. 35,6/ 29,6 2. 36,0/ 29,8
Sjöström CD et al 2000 SOS [28]	Match	BMI >38 (Kvinnor) >34 (Män) 37–60 år	1. Magsäckskirurgi (framför allt VBG) 2. Kontrollgrupp	1. 42,2/121,6 2. 40,2/115,2

För teckenförklaring se slutet av tabellen



Uppföljningstid	Antal pat/ Antal uppföljda	Resultat Vikt/kg	Resultat Diabetes insjuknande	Bevisvärde Kommentar
6 år	1. Ej ang/75 2. Ej ang/84 3. Ej ang/80 4. Ej ang/83	BMI: 1. -1,2 2. -0,9 3. -1,6* 4. -1,0	1. 36 (48%)* 2. 43 (51%)* 3. 42 (53%)* 4. 60 (72%)	Medelhögt bevisvärde
2 år	1. 37/35 2. 37/31 3. 40/32 4. 40/31 Kv ca 80%	<u>6 månader</u> 1. -9,1 kg 2. -2,1 kg 3. -10,3 kg* 4. -1,5 kg <u>2 år</u> 1. -2,1 kg 2. 1,0 kg 3. -2,5 kg 4. -0,3 kg	<u>2 år</u> 1. 10 (30%) 2. 4 (14%) 3. 5 (16%) 4. 2 (7%)	Medelhögt bevisvärde
5 år	<u>1 år</u> 1. 66 uppf 2. 70 uppf <u>2 år</u> 1. 47 uppf 2. 57 uppf <u>3 år</u> 1. 48 uppf 2. 51 uppf <u>5 år</u> 1. 51 uppf 2. 52 uppf Kv ca 25%	<u>1 år</u> 1.-3,3 kg* 2. 0,6 kg <u>2 år</u> 1. -3,2 kg* 2. 1,1 kg <u>3 år</u> 1. -1,6 kg 2. 2,1 kg <u>5 år</u> 1. 1,1 kg 2. 1,3 kg	Diabetes eller IGT efter 1 år: 1. 47%* 2. 67% Följande år ingen skillnad	Lågt bevisvärde
580 dgr	1. 359/246 2. 316/217 Kv ca 80%	1. -6,7 kg* 2. -3,8 kg	<u>IGT → DM</u> 1. 3%* 2. 8% <u>IGT → normalt blodsocker</u> 1. 72%* 2. 49%	Medelhögt bevisvärde
8 år	1. 346/251 2. 346/232 Kv ca 65%	1. -20,1 kg* 2. -0,7 kg BMI 1. -6,8* 2. -0,5*	1. 3,6% 2. 18,5%	Högt bevisvärde

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 7.1.2** fortsättning

<b>Författare År Referens</b>	<b>Studie- Design</b>	<b>Inklusions- kriterier</b>	<b>Interventions- metod</b>	<b>Utgångsdata- Medel-BMI Medelvikt, kg</b>
Long SD et al 1994 [20]	CT	IGT >45 kg övervikt	1. Magsäckskirurgi 2. Konventionell behandling	1. BMI 48 2. BMI 51
Tuomilehto J et al 2001 [30]	RCT	IGT BMI >25 40–65 år	1. Multifaktoriell 2. Inga åtgärder	1. BMI 31,3 2. BMI 31,0
Knowler WC et al 2002 [16]	RCT	IGT BMI $\geq$ 24 >25 år Kv 70%	1. Energireduktion + fysisk aktivitet 2. Metformin 3. Placebo	BMI 30–35 (n=995) BMI >35 (n=1 194)

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

CT = Kontrollerad studie

Kv = Kvinnor

VBG = Vertical Banded Gastroplasty

IGT = Nedsatt glukostolerans

DM = Diabetes Mellitus

OGTT = Oral Glukostoleranstest

\* = statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna

Uppföljningstid	Antal pat/ Antal uppföljda	Resultat Vikt/kg	Resultat Diabetes insjuknande	Bevisvärde Kommentar
5,8 år (2–10 år)	1. 109 2. 27 Kv ca 80%		1. 1/109 2. 6/27	Medelhögt bevisvärde
2 år	1. 256 2. 250 Kv ca 65% (Efter 2 år kvarstod 471)	<u>1 år</u> 1. -4,2 kg (5%)* 2. -0,8 kg (16%) <u>2 år</u> 1. -3,5 kg (15%)* 2. -0,8 kg (37%)	<u>1 år</u> 1. 5 2. 16 <u>2 år</u> 1. 15 2. 37	Högt bevisvärde
Cirka 2,5 år	1. 1 079 2. 1 073 3. 1 082 (Sammanlagt bortfall 8%)	1. -5,6 kg* 2. -2,1 kg* 3. -0,1 kg	<u>BMI 30–35</u> (ang i per 100 personår) 1. 3,7 2. 7,6 3. 11 <u>BMI &gt;35</u> 1. 7,3 2. 7,0 3. 14,3	Högt bevisvärde

## Referenser

1. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism* 1990;39(9):905-12.
2. Blonk MC, Jacobs MA, Biesheuvel EH, Weeda-Mannak WL, Heine RJ. Influences on weight loss in type 2 diabetic patients: little long-term benefit from group behaviour therapy and exercise training. *Diabet Med* 1994;11(5):449-57.
3. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(7):614-9.
4. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122(7):481-6.
5. Eriksson J, Lindström J, Valle T, Aunola S, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia* 1999;42(7):793-801.
6. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000;2(3):175-87.
7. Gokcel A, Karakose H, Ertorer EM, Tanaci N, Tutuncu NB, Guvener N. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care* 2001;24(11):1957-60.
8. Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 1999;48(4):839-47.
9. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(5):917-25.
10. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000;160(9):1321-6.
11. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998;21(8):1288-94.
12. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345(11):790-7.
13. Kaye SA, Folsom AR, Sprafka JM, Prineas RJ, Wallace RB. Increased incidence of diabetes mellitus in relation to abdominal

- adiposity in older women. *J Clin Epidemiol* 1991;44(3):329-34.
14. Kelley DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsky K, Fitzsimmons M. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(5):1287-93.
15. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993;16(1):157-77.
16. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
17. Laitinen JH, Ahola IE, Sarkkinen ES, Winberg RL, Harmaakorpi-Iivonen PA, Uusitupa MI. Impact of intensified dietary therapy on energy and nutrient intakes and fatty acid composition of serum lipids in patients with recently diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 1993;93(3):276-83.
18. Lee A, Morley JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res* 1998;6(1):47-53.
19. Lindgärde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000;248(3):245-54.
20. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG, Jr, Leggett-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ, et al. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care* 1994;17(5):372-5.
21. Lundgren H, Bengtsson C, Blohme G, Lapidus L, Sjöström L. Adiposity and adipose tissue distribution in relation to incidence of diabetes in women: results from a prospective population study in Gothenburg, Sweden. *Int J Obes* 1989;13(4):413-23.
22. MacDonald KG, Jr, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* 1997;1(3):213-20.
23. Midthjell K, Kruger O, Holmen J, Tverdal A, Claudi T, Bjørndal A, et al. Rapid changes in the prevalence of obesity and known diabetes in an adult Norwegian population. The Nord-Trøndelag Health Surveys: 1984–1986 and 1995–1997. *Diabetes Care* 1999;22(11):1813-20.
24. Moore LL, Visoni AJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Finkle WD, Ellison RC. Can sustained weight loss in overweight individuals reduce the risk of diabetes mellitus? *Epidemiology* 2000;11(3):269-73.
25. Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985;34(10):1055-8.

26. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20(4):537-44.
27. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222(3):339-50; discussion 50-2.
28. Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H, Sjöström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000;36(1):20-5.
29. Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ. Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care* 2001; 24(4):619-24.
30. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-50.
31. West KM, Kalbfleisch JM. Influence of nutritional factors on prevalence of diabetes. *Diabetes* 1971;20(2):99-108.
32. Wing RR, Blair E, Marcus M, Epstein LH, Harvey J. Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med* 1994;97(4):354-62.
33. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17(1):30-6.
34. Wing RR, Epstein LH, Paternostro-Bayles M, Kriska A, Nowalk MP, Gooding W. Exercise in a behavioural weight control programme for obese patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1988;31(12):902-9.
35. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987;147(10):1749-53.
36. Wing RR, Marcus MD, Salata R, Epstein LH, Miaskiewicz S, Blair EH. Effects of a very-low-calorie diet on long-term glycemic control in obese type 2 diabetic subjects. *Arch Intern Med* 1991; 151(7):1334-40.
37. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(3):350-9.

## 7.2 Hypertoni

### Sammanfattning

Personer med övervikt och fetma löper ökad risk att drabbas av högt blodtryck och därmed även hjärt-kärlsjukdom. Mot den bakgrunden granskades studier som belyser den mer långsiktiga effekten av vikt-nedgång hos personer med förhöjt blodtryck och övervikt/fetma.

### Resultat

Fyra studier visar att blodtrycket sjunker med energireducerad kost som resulterat i påtaglig viktnedgång (5–8 kg) under sex månader (Evidensstyrka 2). En svensk studie med högt bevisvärde visar att livsstilsförbättrande åtgärder resulterade i betydande vikt-nedgång efter ett år, men att blodtryckssänkningen likväl var väsentligt sämre än efter konventionell farmakologisk behandling.

I preventionsstudier över 2–5 år har vikt-nedgång med omkring 2–3 kg visats i viss utsträckning kunna förebygga förhöjt blodtryck och blodtrycksrelaterade hjärt-kärlsjukdomar (Evidensstyrka 2).

I SOS-studien konstaterades gynnsam effekt på blodtryck de första åren efter magsäckskirurgiska ingrepp hos personer med höggradig fetma. Trots bestående vikt-nedgång även efter åtta år förelåg emellertid då ingen skillnad i blodtryck jämfört med kontrollgruppen som inte gått ned i vikt.

### Slutsatser

Vikt-nedgång med minst 5 procent kan hos personer med övervikt/fetma resultera i blodtryckssänkning som dock avtar med tiden även i de fall viktnedgången kvarstår. Vikt-nedgång kan också förebygga utvecklingen av förhöjt blodtryck.

### Inledning

Högt blodtryck förekommer hos mer än hälften av personer med övervikt och blodtrycket är starkt korrelerat med grad av BMI. Viktreduktion kan, främst hos personer med övervikt/fetma, sänka blodtrycket och är därför en tänkbar komponent vid icke-farmakologisk behandling av hypertoni.

En kritisk granskning har företagits av de studier som belyser i vilken utsträckning viktnedgång kan sänka respektive förebygga förhöjt blodtryck hos personer med övervikt/fetma. Enbart randomiserade kontrollerade studier med minst sex månaders varaktighet och minst 30 personer i varje studiegrupp har tagits med.

## Resultat

### Effekt av fetmabehandling på hypertoni

I fem studier av icke-kirurgisk fetmabehandling (Tabell 7.2.1) och i två studier av kirurgisk behandling har den blodtryckssänkande effekten analyserats.

En betydande energireduktion har visats markant kunna reducera såväl vikt (omkring 9 kg), som blodtryck (systoliskt omkring 30 mmHg och diastoliskt omkring 20 mmHg), hos patienter med måttlig grad av övervikt [8]. I den ena experimentgruppen erhöll patienterna inte blodtryckssänkande medicin, i den andra kvarstod patienterna på tidigare medicinering. I kontrollgruppen, som inte behandlades med energireducerad kost, förändrades inte blodtrycket. Patientgrupperna var inte jämförbara utan uppvisade skillnader i storlek, ålder och initialt blodtryck beroende på ett inte helt strikt randomiseringsförfarande.

I en studie av överviktiga patienter med obehandlat, måttligt förhöjt blodtryck resulterade energireducerad kost under sex månader i en genomsnittlig viktnedgång på omkring 4 kg [7]. Effekten på blodtrycket var obetydlig. Bortfallet, som var förhållandevis ringa (15 procent), bestod delvis av att man i analysen uteslöt de patienter som behandlades med blodtryckssänkande medicinering.

Även i en annan studie över sex månader har effekterna av viktminskning avseende överviktiga patienter med måttlig hypertoni (>140 mmHg systoliskt blodtryck och/eller >90 mmHg diastoliskt blodtryck) utan behandling rapporterats [4]. Patienter vars blodtryck överskred vissa gränser erhöll farmakologisk behandling och exkluderades från den slutliga analysen. Dessutom uteslöt ett inte ringa antal kontrollpatienter när det framkom att de hade försökt minska i vikt. Även om viss kritik kan riktas mot detta förfarande är fyndet väl underbyggt, nämligen att såväl vikt (omkring 8 kg), som blodtryck (13/9 mmHg), sjönk i behandlingsgruppen.



Berglund och medarbetare randomiserade 61 män (BMI >30) med måttlig blodtrycksförhöjning till enbart livsstilsförbättrande åtgärder (minskat energi-, koksalt- och alkoholintag) eller till blodtrycksmedicinering med ett eller flera preparat [2]. I interventionsgruppen minskade vikten efter ett år med i genomsnitt 7,6 kg. Effekten på blodtrycket var dock betydligt mindre uttalad än i den läkemedelsbehandlade gruppen. Däremot sågs gynnsamma effekter på blodlipidprofilen. Studien är relativt liten men har med sin design och avsaknad av bortfall ändå högt bevisvärde.

En omfattande studie, den så kallade ”Trials of Antihypertensive Intervention Management”, jämförde effekter av energirestriktion tillsammans med blodtryckssänkande medicinering [13]. I de sex studiegrupperna var behandlingen med och utan energireducerad kost i kombination med placebo eller läkemedel (vätskedrivande medel och beta-adrenerga blockerare). Efter sex månader uppgick den genomsnittliga viktminskningen till närmare 5 kg i de tre interventionsgrupperna och var, liksom effekten på blodtrycket, mest uttalad hos den grupp som behandlades med vätskedrivande medel. En stor andel patienter fördes över från den ursprungliga gruppen till någon behandlingsgrupp om effekten på blodtrycket var otillfredsställande eller om biverkningar uppträdde. Härigenom försvåras tolkningen av data avsevärt. Hos patienter som minskat med minst 4,5 kg sjönk det diastoliska blodtrycket i genomsnitt med cirka 12 mmHg, dvs jämförbart med låg dosering av vätskedrivande medel eller beta-adrenerga blockerare. Vid uppföljning efter 4–5 år hade diastoliskt blodtryck stigit över den uppsatta behandlingsgränsen, 90 mmHg, lika ofta hos kontrollgruppen (57 procent) som hos interventionsgruppen (50 procent) [5].

Två studier med totalt omkring 120 patienter med förhöjt blodtryck, som hade opererats med gastric bypass (Roux-en-Y), har visat att blodtrycket normaliserades och att medicineringen kunde avslutas hos drygt hälften av patienterna [3,6].

## **Prevention av hypertoni**

Viktminskning med kostomläggning ingick i ett program med livsstilsförbättrande åtgärder hos måttligt överviktiga i 30–44-årsåldern som hade obetydlig diastolisk blodtrycksstegring utan behandling (Tabell 7.2.2) [11]. Efter fem år hade vikten sjunkit med 2 kg i interventionsgruppen

och stigit med knappt 1 kg i kontrollgruppen. Behandlingskrävande hypertoni (diastoliskt blodtryck >90 mmHg) var då dubbelt så vanlig i kontrollgruppen (19 procent) som i interventionsgruppen (9 procent). I denna studie självrappporterades ökad fysisk aktivitet och minskad alkoholkonsumtion i interventionsgruppen, vilket således kan ha bidragit till den positiva effekten.

I en omfattande studie randomiserades individer med övervikt (medel-BMI 29) och mild, obehandlad hypertoni till fyra studiegrupper: kostomläggning med inskränkning av energi respektive koksalt var för sig eller i kombination, samt en kontrollgrupp [1]. I den grupp som behandlades med enbart energireduktion sjönk vikten efter tre år med knappt 2 kg och diastoliskt blodtryck sjönk med cirka 4 mmHg. I kontrollgruppen hade vikten ökat med knappt 2 kg och diastoliskt blodtryck med 2 mmHg. I övriga experimentgrupper, med minskat koksalt- och energiintag, var effekterna ännu mer blygsamma. Behandlingskrävande blodtrycksförhöjning förekom, efter tre år, ungefär lika ofta (10 procent), i samtliga studiegrupper.

Effekterna av minskat intag av energi eller koksalt, enbart eller i kombination, har belysts i en kontrollerad studie av äldre personer (60–80 år) med välreglerat blodtryck med medicinering [14]. Denna medicinering avslutades så att studiens resultatmätt var behov av förnyad blodtrycksbehandling (gräns= 150/90 mmHg). Hos patienter med fetma hade vikten efter tre år sjunkit med nära 5 kg i de grupper som rekommenderats minskat energiintag och med omkring 1 kg i de övriga. Jämfört med kontrollgruppen uppvisade de tre interventionsgrupperna lägre relativ risk (0,47–0,64) att drabbas av högt blodtryck (>150/>90 mmHg) eller att insjukna i hjärt-kärlsjukdom. Blodtrycksförändringarna för de separata studiegrupperna redovisas inte.

Energiinskränkning i kombination med ökad fysisk aktivitet utvärderades efter tre år i den omfattande studien ”Trial of Hypertension Prevention” (TOHP II), som inkluderade 595 personer med övervikt (110–165 procent) [12]. Vikten ökade enbart i kontrollgruppen och den relativa risken att insjukna i hypertoni (>140/>90 mmHg) var högre än i interventionsgruppen. Dessa skillnader mellan grupperna var betydligt större under de första åren.

I SOS-studien har en åttaårsuppföljning visat att viktreduktion med i genomsnitt 20,1 kg efter kirurgi inte kan förebygga förhöjt blodtryck ( $>160/\geq 95$  mmHg) bättre än traditionell fetmabehandling i kontrollgruppen vars vikt var oförändrad [10].

## Diskussion

Fem randomiserade studier har utvärderat effekten av viktminskning på blodtrycket och behandlingstiden var vanligen endast sex månader. Studierna har i många avseenden olika utformning. De initiala blodtrycksnivåerna varierade från att vara obetydligt förhöjda till att vara behandlingskrävande enligt nuvarande riktlinjer. I vissa studier kombinerades kostrådgivning, syftande till viktminskning, med rekommendation om ökad fysisk aktivitet och minskad alkoholkonsumtion. Tolkningen av fynden försvårades i vissa studier av att blodtrycket var högt och att medicinering inleddes eller förändrades med avseende på dosering eller typ av läkemedel.

Även med dessa reservationer har samtliga studier medelhögt bevisvärde och de övergripande fynden är också i god överensstämmelse. Viktminskning understigande 5 kg vid sex månader har inte visats sänka det diastoliska blodtrycket mer än placebo eller ingen behandling alls [7,13]. Med större viktnedgång, cirka 8–9 kg, följde däremot betydande sänkning av diastoliskt blodtryck [4,8].

Livsstilsförbättrande åtgärder som innefattade energireducerad kost resulterade i en betydande viktnedgång efter ett år men ändå i en sämre blodtryckssänkning än den som uppnås med konventionell medicinering [2].

Fyra randomiserade och kontrollerade preventionstudier var långvariga, tre till fem år, och innefattade ett stort antal patienter, 200–1 200. Tre av dessa studier har medelhögt bevisvärde och en studie har högt bevisvärde [12]. Enstaka studiegrupper har erhållit enbart rådgivning om energiinskränkning, men ofta har andra åtgärder såsom koksaltinskränkning förekommit [1,14]. Efter tre år sjönk kroppsvikten genomsnittligt med 2 kg respektive knappt 5 kg medan den ökade med omkring 1 kg i de två kontrollgrupperna. Vissa gynnsamma effekter på blodtrycket har kunnat uppnås. I den studie som omfattade äldre personer, 60–80 år, utvecklade

patientgrupper, som fick råd om energirestriktion, inte sällan behandlingskrävande hypertoni eller hypertonirelaterade hjärt-kärlkomplikationer [14].

Av dessa fyra studier framgår inte i vilken utsträckning ökad fysisk aktivitet har effekt på kroppsvikt och blodtryck. Kost med minskad mängd koksalt och/eller ökad mängd kalium har i dessa studier inte visat effekt på blodtrycket, vilket avviker från fyndet i den stora DASH-studien (Dietary Approaches to Stop Hypertension) där kosten innehöll bl a ökad mängd fibrer och fisk samt minskad mängd koksalt [9]. Skillnaden i resultat kan delvis förklaras av en otillfredsställande följsamhet vad avser saltintaget i de tidigare preventionstudierna.



**Tabell 7.2.1** Randomiserade studier avseende effekt av viktminskning på blodtryck hos personer med förhöjt blodtryck och övervikt.

<b>Författare År Referens</b>	<b>Inklusionskriterier Vikt, BMI, DBT mmHg</b>	<b>Interventionsmetod</b>	<b>Behandlings- tid</b>
Reisin E et al 1978 [8]	>120% idealvikt 106–118 mmHg	1. Energireducerad kost 2. Energireducerad kost + blodtrycksmedel 3. Kontroll	6 månader
Haynes RB et al 1984 [7]	>110% idealvikt 85–104 mmHg 21–61 år	1. Energireducerad kost 2. Kontroller	6 månader
Croft PR et al 1986 [4]	BMI >25 >140/>90 mmHg obehandlade 35–60 år	1. Energireducerad kost 2. Kontroller	6 månader
Berglund A et al 1989 [2]	BMI >30 90–104 mmHg Män 40–69 år	1. Multifaktoriell 2. Blodtrycksterapi (stegvis)	1 år
Wassertheil- Smoller S et al TAIM 1992 [13]	110–160% idealvikt 90–100 mmHg 21–65 år	1. Energireducerad kost a) tiazid b) beta-adrenerga blockerare c) placebo 2. Kontroller a) tiazid b) beta-adrenerga blockerare c) placebo	6 månader

Na = Natriumfattig kost

DBT = Diastoliskt blodtryck

SBT = Systoliskt blodtryck

TG = Triglycerider

\* = statistiskt signifikant skillnad jämfört med kontroller

<b>Antal patienter (Antal uppföljda)</b>	<b>Resultat Viktändring</b>	<b>Resultat SBT/DBT, DBT Andel (%) med DBT &lt; 90 mmHg</b>	<b>Bevisvärde Kommentar</b>
1. 24 (24) 2. 57 (57) 3. 26 (26)	1. -8,8 kg* 2. -9,8 kg* 3. -0,5 kg	1. -26/-17 75% 2. -33/-21 61% 3. 7/23 0	Lågt bevisvärde Oklar randomisering
1. 30 (27) 2. 30 (24)	1. -4,1 kg 2. -0,1 kg	Skillnad mellan grupperna 4/1	Medelhögt bevisvärde Analys enbart av patienter som inte blodtrycks- behandlades
1. 66 (47) 2. 64 (50)	1. -8,0 kg* 2. -0,5 kg	1. -13/-9* 2. -3/0	Medelhögt bevisvärde Analys av patienter som inte erhöill blodtrycksmedicin och som inte försökt minska i vikt i Grupp 2
1. 31 (31) 2. 30 (30)	1. -7,6 kg* 2. 0,9 kg	1. -4/-3 29% 2. -16/-11* 73%	Högt bevisvärde TG sjönk, HDL-Kolesterol steg i Grupp 1
1. a) 87 b) 88 c) 90 2. a) 87 b) 87 c) 90	1. -4,7 kg* a) -6,9 kg b) -3,0 kg c) -4,4 kg 2. -0,9 kg	1. a) -15* b) -15 c) -9 2. a) -11 b) -12 c) -11	Lågt bevisvärde Stora överföringar av patienter mellan behandlings- grupperna

**Tabell 7.2.2** Randomiserade studier avseende prevention av hypertoni hos personer med övervikt.

<b>Författare År Referens</b>	<b>Inklusionskriterier Vikt, BMI, SBT/DBT DBT</b>	<b>Interventionsmetod</b>	<b>Behandlings- tid</b>
Stamler R et al 1989 [11]	30–44 år 110–140% idealvikt 80–89 mmHg Kvinnor=cirka 15%	1. Multifaktoriell 2. Kontroller	5 år
HPTR-group 1990 [1]	25–45 år BMI Män=25–35 Kvinnor=23–35 78–89 mmHg Kvinnor=35%	1a. Energireducerad kost 1b. Saltreducerad kost 1c. Energi- och saltreducerad kost 2. Kontroller	3 år
Whelton PK et al 1998 TONE [14]	60–80 år BMI Män≥25,8 Kvinnor≥27,3 <145/<85 mmHg Kvinnor=cirka 55%	1a. Energireducerad kost 1b. Saltreducerad 1c. Energi- och saltreducerad kost 2. Kontroller	30 månader
Stevens VJ et al 2001 TOHP II [12]	30–54 år 110–165% idealvikt 83–89 mmHg Kvinnor=35%	1. Energireducerad kost + fysisk aktivitet 2. Kontroller	3 år

\* = statistiskt signifikant skillnad jämfört med kontroller

TG = Triglycerider

DBT = Diastoliskt blodtryck

SBT = Systoliskt blodtryck



<b>Antal patienter (Antal uppföljda)</b>	<b>Resultat Viktändring</b>	<b>Resultat DBT Andel (%) med DBT &lt;90 mmHg eller SBT &gt;140 mmHg</b>	<b>Bevisvärde Kommentar</b>
1. 102/99 2. 99/95	1. -2,0 kg* 2. 0,8 kg	1. -0,7 mmHg 2. 1,2 mmHg 1. 9% 2. 19%	Medelhögt bevisvärde
1a. 125/117 1b. 126/113 1c. 129/115 2. 126/113	1a. -1,6 kg* 1b. 0,7 kg 1c. 0,4 kg 2. 1,9 kg	1a. -4 mmHg* 1b. -2 mmHg 1c. 4 mmHg 2. 2 mmHg Ingen skillnad i antal patienter som utvecklade behandlings- krävande hypertoni	Medelhögt bevisvärde
1a. 147/145 1b. 144/Ej angivet 1c. 147/141 2. 147/Ej angivet	1a + 1c = -4,7 kg* 1b + 2 = 0,9 kg	Mindre risk (0,64*) att utveckla hypertoni eller insjukna i hjärt-kärlsjukdom	Medelhögt bevisvärde
1. 595/547 2. 596/554	1. -0,2 kg* 2. 1,8 kg	Mindre risk (0,81) att utveckla hypertoni	Högt bevisvärde

## Referenser

1. The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. Hypertension Prevention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1990;150(1):153-62.
2. Berglund A, Andersson OK, Berglund G, Fagerberg B. Antihypertensive effect of diet compared with drug treatment in obese men with mild hypertension. *BMJ* 1989;299(6697):480-5.
3. Carson JL, Ruddy ME, Duff AE, Holmes NJ, Cody RP, Brolin RE. The effect of gastric bypass surgery on hypertension in morbidly obese patients. *Arch Intern Med* 1994;154(2):193-200.
4. Croft PR, Brigg D, Smith S, Harrison CB, Branthwaite A, Collins MF. How useful is weight reduction in the management of hypertension? *J R Coll Gen Pract* 1986;36(291):445-8.
5. Davis BR, Blaufox MD, Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Zimbaldi N, Cutler JA, et al. Reduction in long-term anti-hypertensive medication requirements. Effects of weight reduction by dietary intervention in overweight persons with mild hypertension. *Arch Intern Med* 1993;153(15):1773-82.
6. Foley EF, Benotti PN, Borlase BC, Hollingshead J, Blackburn GL. Impact of gastric restrictive surgery on hypertension in the morbidly obese. *Am J Surg* 1992;163(3):294-7.
7. Haynes RB, Harper AC, Costley SR, Johnston M, Logan AG, Flanagan PT, et al. Failure of weight reduction to reduce mildly elevated blood pressure: a randomized trial. *J Hypertens* 1984;2(5):535-9.
8. Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg DS, Eliahou HE, Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978;298(1):1-6.
9. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344(1):3-10.
10. Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H, Sjöström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000;36(1):20-5.
11. Stamler R, Stamler J, Gosch FC, Civinelli J, Fishman J, McKeever P, et al. Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. *JAMA* 1989;262(13):1801-7.
12. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134(1):1-11.
13. Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman AS, Langford HG, Davis BR, Wylie-Rosett J. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management

(TAIM) study. Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. Arch Intern Med 1992;152(1):131-6.

14. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr, Kostis JB,

et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. JAMA 1998;279(11): 839-46.

## 7.3 Blodfettrubbningar

### Sammanfattning

Rubbningar av blodfetter, dvs totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider, är av betydelse för risken att utveckla hjärt-kärlsjukdom. Det är därför av intresse att granska i vad mån behandling av fetma kan motverka dessa rubbningar på lång sikt. Kortvariga förändringar i blodfetterna har rimligen ingen eller ringa inverkan på utveckling av hjärt-kärlsjukdom.

### Resultat

I fem studier på vuxna (där man tillämpat kostbehandling med varierande grad av energibegränsning) har man visat att HDL-kolesterol ökar något under viktreduktion som bibehålls under mer än ett års tid (Evidensstyrka 3). Övriga blodfetter visade ingen bestående förändring. I två studier på barn kunde man inte heller finna tydliga skillnader mot utgångsvärdena för andra blodfetter än HDL-kolesterol.

Vid viktreduktion, som åstadkommits genom läkemedelsbehandling, har två studier med orlistat visat att totalkolesterol och LDL-kolesterol sjönk signifikant men varken triglycerider eller HDL-kolesterol ändrades (Evidensstyrka 3). I en studie med sibutramin sjönk däremot triglyceriderna och HDL-kolesterol/LDL-kolesterol steg mer än vad som kunde förväntas av viktförändringen.

I sju studier där viktreduktionen uppnåtts med kirurgisk behandling, har man visat att det krävs en betydande viktreduktion (20–30 kg) för att kolesterol ska sjunka, medan minskade triglycerider och ökade HDL-kolesterolvärden ofta kan noteras redan vid en viktminskning på omkring 10 procent (Evidensstyrka 2). De förändringar som uppnås vid större och bibehållen viktreduktion under flera år efter operation är viss ökning av HDL-kolesterol, cirka 0,3 mmol/l, och minskning av triglycerider med cirka 0,7 mmol/l.

### Slutsatser

Viktnedgång kan resultera i förändringar av blodfetter på ett sätt som minskar risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Dessa effekter,

som samvarierar med grad och varaktighet av viktnedgång, uppnås oberoende av metod (kostbehandling, läkemedel, kirurgi). Data saknas som belyser i vilken utsträckning dessa resultat påverkar sjuklighet och dödlighet i hjärt-kärlsjukdom.

## Bakgrund

Förändringar av blodfetter (totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider) påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom. Från primärpreventiva och sekundärpreventiva studier, har framkommit att den sänkning av LDL-kolesterol (i storleksordningen 25 procent) som uppnås med läkemedlen pravastatin och simvastatin, medför en betydelsefull reduktion av insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. I sekundärpreventiva studier har man också funnit en ökad överlevnad med denna typ av behandling.

## Metod

Litteratursökningen har gjorts i Medline från 1966–2001. 68 referenser återfanns vilka avsåg fetmabehandling och dess effekter på totalkolesterol, triglycerider, HDL- och LDL-kolesterol, blodtryck, blodglukos och kroppsvikt. Av dessa hade 16 studier en uppföljningstid om minst ett år varav 13 återfinns i Tabell 7.3.1. I flertalet av dessa studier är huvudsyftet ett annat än att studera förändringar i blodfetter.

## Resultat

### Kostbehandling inklusive VLCD

Den så kallade "Oslo Diet and Exercise"-studien är ofta citerad i detta sammanhang. I denna studie randomiserades mer än 200 personer till endera kostbehandling (55 personer), fysisk aktivitet (54 personer), kost och fysisk aktivitet (65 personer) eller till en kontrollgrupp (43 personer) utan intervention [4]. Efter ett år var midjeomfånget det enda mått som på ett oberoende sätt kunde förutsäga förändringar i HDL-kolesterol och triglycerider.

I en uppföljningsstudie av 24 kvinnor (som initialt vägde 120–150 procent av ideal kroppsvikt och som behandlats med hjälp av energireducerad

kost om 800 kcal per dag) undersöktes blodfetterna på dem som minskat i vikt minst 10 kg eller nått normalvikt [12]. Totalkolesterol och LDL-kolesterol minskade med 8 procent samt triglycerider med 13 procent. HDL-kolesterol och LDL/HDL-kvoter förändrades ej. Efter fyra års uppföljning, då ungefär 90 procent av viktnedgången återhämtats hade nivåerna av totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider närmat sig utgångsvärdena och blodtrycket ökat till en högre nivå än vid studiens start. Däremot noterades en betydande sänkning av triglycerider och en kraftig ökning av HDL.

I en finsk randomiserad och kontrollerad studie medförde viktnedgång med 11 kg hos män och 6 kg hos kvinnor att HDL-kolesterol ökade signifikant jämfört med kontrollgruppen [15].

I en studie på 80 vuxna kvinnor och män med BMI >40 fann man linjära samband mellan BMI-nedgång om 10 procent och minskning av total-kolesterol (5,6 procent), LDL-kolesterol (6,9 procent) och triglycerider (14,2 procent) samt ökning av HDL-kolesterol (4,8 procent) [3]. I studien noteras att efter den inledande kraftiga viktminskningen (-35 kg) under 26 veckors VLCD-behandling (lågenergikost) inklusive utbildning och beteendebehandling, minskade HDL-kolesterol med 15 procent hos kvinnor men ökade med 5 procent hos män. Detta motsvarar 0,15 mmol/l respektive 0,04 mmol/l. Efter två år var den genomsnittliga kvarstående viktnedgången omkring 20 kg.

Ur ett material, omfattande 4 026 personer med kraftig fetma, vilka hade behandlats med VLCD, utvaldes 362 journaler för granskning. Före behandlingen hade 41 procent förhöjt totalkolesterol (>6,5 mmol/l) samt förhöjt blodtryck och 29 procent hade förhöjda triglycerider (>1,9 mmol/l) [16]. VLCD-behandling under 13 veckor resulterade i markant viktreduktion och hos 73 procent av personerna normaliserades blodfettsnivåerna. Studien har emellertid lågt bevisvärde avseende bestående förändringar av blodfetter.

Eventuella förändringar av blodfetter vid viktminskning hos barn är sparsamt studerade. I en kontrollerad studie från Finland ingick 48 barn som följdes i fem år, efter att under ett år erhållit kostundervisning – individuellt, i grupp eller via skolhälsovård [18]. Vid den initiala viktreduktionen på omkring 25 procent fann man gynnsamma förändringar av

blodfetter. Efter fem år förelåg, jämfört med ursprungsvärdena, dock inga signifikanta skillnader av HDL-kolesterol, kvoten HDL-kolesterol/total kolesterol eller triglycerider. Detta gällde även en liten grupp barn som bibehållit sin viktnedgång på 10 procent.

I en studie på 8 till 12-åriga barn medförde sex månaders behandling (med enbart kost eller en kombination av kostbehandling och ökad fysisk aktivitet) en viktnedgång med i genomsnitt sex procent [11]. Totalkolesterol och triglycerider minskade medan HDL-kolesterol ökade. Dessa förändringar samvarierade med grad av viktnedgång. Vid uppföljning efter fem år, då bortfallet var stort och kontrollgrupp saknades, hade HDL-kolesterol ökat signifikant (från 0,99 till 1,23 mmol/l) hos den grupp av barn som hade kvarstående viktminskning.

### **Läkemedelsbehandling**

I en randomiserad, kontrollerad studie med orlistat under två års tid noterades att kolesterol sjönk med 0,15 mmol/l och LDL-kolesterol med 0,08 mmol/l [10]. Triglycerider och HDL-kolesterol förändrades inte jämfört med kontrollgruppen. Resultaten i studien skulle möjligen ha blivit annorlunda om man valt studiedag 1 som beräkningspunkt i stället för första dagen av en 4 veckors inkörningsperiod. Av studiens data att döma förefaller både total kolesterol och LDL-kolesterol ha ökat från dag 1 till slututvärderingen. Bortfallet i studien var mycket stort.

I en annan randomiserad, kontrollerad studie med orlistat under två år minskade kroppsvikten med i genomsnitt 10 kg, vilket var cirka 4 kg mer än i den grupp som erhöll placebo [22]. Såväl total kolesterol som LDL-kolesterol sjönk medan triglycerider och HDL-kolesterol inte förändrades. Bortfallet var relativt stort.

I en randomiserad, placebokontrollerad studie med sibutramin under två års tid sjönk vikten i genomsnitt med 10 kg med läkemedelsbehandling och cirka 5 kg med placebo [13]. Triglycerider sjönk från 1,87 till 1,40 mmol/l och HDL-kolesterol steg från 1,24 till 1,48 mmol/l, vilket var mer än i placebogrupper. Den ökning av HDL-kolesterol som noterades i sibutramingruppen var omkring 2–3 gånger större än vad som kunde förväntas av enbart viktning. Ökningen av HDL-kolesterol var mer uttalad hos kvinnor.

## Kirurgisk behandling

I en studie, där det primära syftet var att utvärdera effekterna av viktnedgång på åderförkalkning i halspulsådern, noterade man en lätt ökning av HDL-kolesterol med 0,3 mmol/l och en sänkning av triglycerider med 0,7 mmol/l. Totalkolesterol och LDL-kolesterol förändrades däremot inte. Dessa effekter uppmättes fyra år efter kirurgiskt ingrepp som ledde till en viktminskning på cirka 20 kg [14].

I studier inom SOS-projektet har förändringar av riskfaktorer analyserats [20,21]. Viktnedgång med 9 procent medförde en sänkning av triglycerider med i genomsnitt 0,7 mmol/l och ökning av HDL-kolesterol med 0,18 mmol/l, medan totalkolesterol inte minskade signifikant [21]. Dessa resultat överensstämmer med andra fynd i SOS-studien, nämligen att en sänkning av totalkolesterol uppnås först vid en betydande viktnedgång (20–30 kg) och att förändringar av triglycerider och HDL-kolesterol väl samvarierar med grad av viktnedgång [20].

I en studie av ett stort antal patienter som undersöktes inför eventuell operation med anledning av höggradig fetma, framgår att förekomst av hyperkolesterolemi (kraftigt stegrad kolesterolnivå) är låg [6]. I denna studie analyserades också blodfetterna på 6 patienter som minskat kraftigt i vikt (40 kg) efter kirurgisk behandling. Hos dessa 6 patienter, med ett initialt BMI >40, sjönk totalkolesterol med 73 procent och triglycerider med 95 procent.

En hypotesgenererande studie omfattande 7 personer med övervikt belyser kopplingen mellan viktreduktion, insulinresistens och blodfettförändringar [17]. Man fann att efter kirurgiskt ingrepp sjönk blodfetterna och insulinresistensen minskade (mätt med så kallad clamp-teknik), redan innan viktnedgången var påtaglig.

I ett icke fetmarelaterat projekt randomiserades (under åren 1975–1983) patienter till kirurgisk behandling (partiell ileal bypassoperation dvs urkoppling av nedre delen av tunntarmen) i avsikt att sänka starkt förhöjda blodfettvärden [5]. Totalkolesterol sjönk med 34 procent, LDL-kolesterol



med 38 procent och HDL-kolesterol ökade med 4 procent [8]. Vid fem-årsuppföljningen kunde dock inga signifikanta skillnader noteras. Först efter en medelobservationstid på 14,7 år påvisades signifikant minskning av sjuklighet och dödlighet i kranskärslssjukdom [7].

### **Övriga blodfettssänkande studier**

I de studier som blivit kända för att de påvisat effekter av blodfettssänkning med läkemedel (statiner) har medel-BMI varit lätt förhöjt och således inte avsett personer med fetma.

I den sekundärpreventiva så kallade 4S-studien med simvastatin, var medelvärdet för BMI 26,0 både i placebo- och behandlingsgruppen [1]. I studier av pravastatin, som visat att sjuklighet och dödlighet minskar med läkemedelsbehandling var medel-BMI 26 i WOSCOPS-studien (primärpreventiv), 28 i CARE-studien (sekundärpreventiv) och 27 i LIPID-studien (sekundärpreventiv). För CARE-studien (2 078 individer i placebogruppen och 2 081 i behandlingsgruppen) samt LIPID-studierna finns 13 173 individer inkluderade och följda i genomsnitt fem år med ett medel BMI på  $27 \pm 4$ . Inga förändringar i BMI under studien finns rapporterade. Det saknas subgruppsanalyser på individer med BMI >30 vilket torde bero på att antalet personer med fetma var litet. Det saknas således studier av patienter med fetma vilka kan visa att simvastatin eller pravastatin har motsvarande effekter som hos normalviktiga eller överviktiga.

En rad studier har visat att blodfettrubbningar vid fetma, främst förhöjning av triglycerider och lågt HDL-kolesterol kan förväntas bli normaliserade efter måttlig viktreduktion [9]. En meta-analys av totalt 70 studier visar att för varje kg viktminskning uppskattas LDL-kolesterol sjunka med 1 procent (omkring 0,02 mmol/l) och triglycerider med 0,05 mmol/l [9]. I så kallade "guidelines" finns beskrivningar om att 10 kg viktminskning ger 10 procent reduktion av total-kolesterol, 15 procent minskning av LDL-kolesterol, 30 procent minskning av triglyceridnivån och 8 procent höjning av HDL-kolesterol [2].

## Diskussion

Olika åtgärder för viktminskning (operation, läkemedel, olika kost-behandlingar) har visat liknande effekter på förändringar av blodfetter. Dessa förändringar är relaterade till graden av viktnedgång. Inverkan på serumtriglycerider och HDL-kolesterol har framför allt visat gynnsamma resultat vid viktreduktion hos individer med hög midje/höftkvot.

Fetma hos barn förefaller vara förenad med en ökning av totalkolesterol och sänkning av HDL-kolesterol men dessa förändringar har inte konstaterats på fysiskt aktiva barn med fetma, vilka snarast har lägre triglycerid-nivåer. Hos vuxna verkar fysisk träning, jämfört med viktreduktion, medföra större ökning av HDL-kolesterolnivåerna. Viktreduktion förefaller dock kunna påverka blodfetterna mer än fysisk träning.



**Tabell 7.3.1** Blodfettrubbningar.

<b>Författare År Referens</b>	<b>Studiedesign</b>	<b>Inklusionskriterier (Rekratering)</b>	<b>Interventionsmetod Studiegrupper</b>	<b>Beh-tid/ uppf-tid</b>
Anderssen SA et al 1998 [4]	RCT	BMI >24, Kolesterol 5,20–7,74 mmol/l, HDL <1,20, TG >1,4. Ålder 40–50 år, män och kvinnor	1. Kost (n=55) 2. Fysisk aktivitet (n=56) 3. Kost + fysisk aktivitet (n=65) 4. Kontroller (n=43)	1 år
Hensrud DD et al 1995 [12]	Uppföljning av 24 i behandlings- gruppen och 24 i kontrollen	Kvinnor efter menopaus 120–150% av ideal kroppsvikt 49–67 år	800 kcal kost tills minst 10 kg viktnedgång eller återvänt till normal kroppsvikt (<120% av den ideala kroppsvikten)	Uppföljn efter 4 år
Karvetti RL et al 1992 [15]	RCT	17–65 år BMI >27	Viktreduktions- programutbildning, ej läkemedel	6 veckor behtid och 1 år uppföljn för lipider
Anderson JW et al 1994 [3]	Uppföljnings- studie	80 patienter med BMI >40 och medelålder 55 kvinnor 42 år och 25 män 44 år	Utbildning, fysisk aktivitet, beteende i grupp	14 veckor intensivt minst, och 18 månader månadsvis. Uppföljda efter 2 år
Kirschner MA et al 1988 [16]	Granskat 362 journaler av 4 026 patienter	Mellan 16–70 år, ej typ 2-diabetes	VLCD i 13 veckor	Oklart

För teckenförklaring se slutet av tabellen

<b>Antal pat/ (Antal uppföljda)</b>	<b>Resultat Viktändring/ Lipidändring</b>	<b>Resultat/Övrigt</b>	<b>Bevisvärde Kommentar</b>
219/209	Uttrycks i regressions- analys och korrelations- koefficient	Förändring av midjeomfång är enda oberoende signifikanta prediktor av 1 års förändringar i HDL-kolesterol och TG. Förändringar i vikten korrelerade signifikant positivt till total- kolesterol, LDL-kolesterol och TG och negativt till HDL-kolesterol	Medelhögt bevisvärde
24/21	90% av förlorad vikt återhämtades under uppföljning. Lipider minskade triglycerider -13%, T Kol -8%, LDL -8%, HDL -3% under viktförlust och ökade +7%, +10% +3% resp +37% under viktåterhämtning	Kraftiga HDL-höjningar troligen beroende på startad östrogen- behandling hos 6 patienter. De som hade fysisk aktivitet under uppföljningen bättre bibehållen viktnedgång	Medelhögt bevisvärde. Inga absoluta siffror angivna
93 i beh grupp och 96 i kontrollgrupp, alla uppföljda	Viktminskning 11 kg för män och 6 kg för kvinnor i beh grupp. Kontroller ökade 0,9 kg. Kolesterol ökade signifikant hos kvinnor i beh grupp. HDL ökade hos män och kvinnor också jämfört kontroller		Medelhögt bevisvärde. Väljord studie men endast mätt totalkolesterol och HDL
80/69 (86%)	Efter 26 veckor -35 kg i snitt. Kolesterol -16%, HDL -8%, LDL -16%, TG -26%	Linjärt samband lipid- förändringar med viktreduktion och 10% nedgång i BMI anses ge kolesterol -5,6%, LDL -6,9%, HDL +4,8%, TG -14,2%	Medelhögt bevisvärde
Bortfall 18%	Alla hade lägre lipid- värden, inga angivna. 73% normaliserade lipidvärdena	Beskrivande uppföljande arbete, inga värden angivna	Lågt bevisvärde. Svårtolkad. Anger att 70% skulle ha hyper- lipidemi. Avsaknad av resultat

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 7.3.1** fortsättning

<b>Författare År Referens</b>	<b>Studiedesign</b>	<b>Inklusionskriterier (Rekratering)</b>	<b>Interventionsmetod Studiegrupper</b>	<b>Beh-tid/ uppf-tid</b>
Nuutinen O et al 1992 [18]	Invitation till studie (48 patienter) och kontroll- grupp (32)	Relativ kroppsvikt (>120%), 6–16 år, 33 flickor, 12 pojkar	16 individuellt 16 i grupp 16 i skolhälsovård	1 år/ 5 år
Epstein LH et al 1989 [11]	RCT	8–12 års ålder, barnet + 1 biologisk förälder <20% idealvikt, triceps underhudsfett >95 percentil	1. Kost 2. Kost + livsstil + fysisk träning 3. Kontroller (19 patienter)	Behandl 6 månader Somliga följdes efter 5 år
Davidson MH et al 1999 [10]	Randomiserad, dubbelblind, placebo- kontrollerad 2 års studie med orlistat	Över 18 år, BMI 30–43, ej vikt- förlust senaste 3 mån. Ej diabetes (19% män)	Kost + placebo eller orlistat	2 år
Sjöström L et al 1998 [22]	Randomiserad kontrollerad behandl studie	>18 år, BMI 28–47	1. Orlistat 2. Placebo	2 år
James WP et al 2000 [13]	RCT	17–65 år BMI 30–45	1. Sibutramin 2. Placebo	2 års beh 18 månader uppföljn

För teckenförklaring se slutet av tabellen

<b>Antal pat/ (Antal uppföljda)</b>	<b>Resultat Viktändring/ Lipidändring</b>	<b>Resultat/Övrigt</b>	<b>Bevisvärde Kommentar</b>
90% uppföljda	22 patienter minskade 10% i vikt, men inga skillnader i kolesterol, LDL, HDL eller TG	Lipider på normala nivåer initialt	Medelhögt bevisvärde
91% följda i 6 mån	Vikt minskade 6% i beh grupper. Kolesterol minskade, HDL ökade, TG minskade men efter 5 år endast kvarstående HDL höjning (0,99–1,23 mmol/l), inga kontroller	Endast 16 patienter i beh grupperna kollade vid 5 år dvs 43%. Kolesterol, HDL-kolesterol. TG relaterade till viktförändringar. Endast HDL-kolesterolstegring kvarstår efter 5 år	Medelhögt bevisvärde. Bra studie på 6 månader men osäker vid 5 år
892 patienter varav 403 uppföljda	Viktminskning kring 6 kg, beräknat på intention to treat, Kolesterol $-0,15$ mmol/l*, LDL $-0,08^*$ mot placebo. Ingen förändring av TG och HDL-kolesterol	Kolesterol har egentligen ökat liksom LDL sen dag 1 i studien som är beräknad på "lead-in" dag	Medelhögt bevisvärde
743 i start och 133 i beh grupp och 123 i kontr grupp uppföljda	Viktminskning 10 kg för beh grupp (3,9 kg mer än placebo). Kolesterol ökade signifikant hos kvinnor i beh grupp. HDL och TG ej ändrat signifikant. Kolesterol och LDL minskade		Medelhögt bevisvärde. Stort bortfall
605 pat i start 467 random 42–50% uppföljda	Viktminskning 10 kg för sibutramin och 4,7 kg för placebo. Kolesterol oförändrat. TG minskade 1,87–1,40 i beh grupp och 1,73–1,62 i placebo. HDL-ökning med 0,24 mmol/l i beh grupp och 0,11 i placbo.		Medelhögt bevisvärde. Stort bortfall

*Tabellen fortsätter på nästa sida*

**Tabell 7.3.1** fortsättning

<b>Författare År Referens</b>	<b>Studiedesign</b>	<b>Inklusionskriterier (Rekrytering)</b>	<b>Interventionsmetod Studiegrupper</b>	<b>Beh-tid/ uppf-tid</b>
Karason K et al 1999 [14]	Kontrollerad 4 års inter- ventionsstudie	56 män och 18 kvinnor, 28–63 år i två grupper: 1. 39 patienter med BMI 30–40 2. 35 patienter med BMI 20–28	1. Magsäckskirurgi 2. Konventionell behandling	Uppföljn 4 år (studien på karotis- artär)
Sjöström CD et al 1999 [21]	Uppföljn efter kirurgi och konv behandl. Matchade kontroller	BMI 35–40	Kirurgi och konv primärvård. Ej läkemedel	2 års uppföljn
Sjöström CD et al 1997 [20]	Observations- studie	37–60 år Ur SOS-studien	Hälften opererade. Hälften konventionell behandling	2 års uppföljn

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

TG = Triglycerider

HDL = HDL-kolesterol

LDL = LDL-kolesterol

VLCD = Lågenergikost (Very Low Calorie Diet)

T Kol = Totalkolesterol

\* = statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna



<b>Antal pat/ (Antal uppföljda)</b>	<b>Resultat Viktändring/ Lipidändring</b>	<b>Resultat/Övrigt</b>	<b>Bevisvärde Kommentar</b>
19/17	Opererade patienter minskade 22 kg i vikt, 0 kg för kontroll. Kolesterol och LDL ingen förändring, HDL +0,3*, TG -0,7*	20 kg viktninskning efter 4 år gav TG -0,7 mmol/l och HDL +0,3 mmol/l men ingen förändring av kolesterol eller LDL	Medelhögt bevisvärde
845 i kirurgisk beh grupp och 845 i kontrollgrupp, 9,2% resp 16% drop-out	Viktninskning 28 (±15 kg i kirurgigrupp). Viktninskning på 9% minskade incidensen av hyper-TG och hypo-HDL. TG -0,7, kolesterol -0,25 och HDL +0,18 vid viktreduktion		Medelhögt bevisvärde
842 patienter med bortfall 7-15%	Viktändring -95 kg till +30 kg. Kolesteroländring fördrar 20-30 kg viktreduktion. TG och HDL följer proportionellt och bäst viktändring		Medelhögt bevisvärde

## Referenser

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
2. Obesity in Scotland. Integrating prevention with weight management. A national clinical guideline recommended for use in Scotland. Edinburgh, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 1996.
3. Anderson JW, Brinkman-Kaplan VL, Lee H, Wood CL. Relationship of weight loss to cardiovascular risk factors in morbidly obese individuals. *J Am Coll Nutr* 1994; 13(3):256-61.
4. Anderssen SA, Holme I, Urdal P, Hjermann I. Associations between central obesity and indexes of hemostatic, carbohydrate and lipid metabolism. Results of a 1-year intervention from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sports* 1998;8(2):109-15.
5. Buchwald H, Matts JP, Fitch LL, Varco RL, Campbell GS, Pearce M, et al. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH): design and methodology. POSCH Group. *J Clin Epidemiol* 1989;42(12):1111-27.
6. Buchwald H, Schone JL. Gastric obesity surgery combined with partial ileal bypass for hypercholesterolemia. *Obes Surg* 1997; 7(4):313-6.
7. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT, et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Arch Intern Med* 1998;158(11):1253-61.
8. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990;323(14):946-55.
9. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56(2):320-8.
10. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281(3):235-42.
11. Epstein LH, Kuller LH, Wing RR, Valoski A, McCurley J. The effect of weight control on lipid changes in obese children. *Am J Dis Child* 1989;143(4):454-7.
12. Hensrud DD, Weinsier RL, Darnell BE, Hunter GR. Relationship of co-morbidities of obesity to weight loss and four-year weight maintenance/rebound. *Obes Res* 1995;3(Suppl 2):217S-222S.
13. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000;356(9248):2119-25.

14. Karason K, Wikstrand J, Sjöström L, Wendelhag I. Weight loss and progression of early atherosclerosis in the carotid artery: a four-year controlled study of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(9): 948-56.
15. Karvetti RL, Hakala P. A seven-year follow-up of a weight reduction programme in Finnish primary health care. *Eur J Clin Nutr* 1992;46(10):743-52.
16. Kirschner MA, Schneider G, Ertel NH, Gorman J. An eight-year experience with a very-low-calorie formula diet for control of major obesity. *Int J Obes* 1988;12(1):69-80.
17. Mingrone G, DeGaetano A, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, Castagneto M, et al. Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids. *Diabetologia* 1997;40(5):599-605.
18. Nuutinen O, Knip M. Long-term weight control in obese children: persistence of treatment outcome and metabolic changes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16(4):279-87.
19. Scott HW, Jr, Dean RH, Shull HJ, Gluck F. Results of jejunioileal bypass in two hundred patients with morbid obesity. *Surg Gynecol Obstet* 1977;145(5): 661-73.
20. Sjöström CD, Lissner L, Sjöström L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study. Swedish Obese Subjects. *Obes Res* 1997; 5(6):519-30.
21. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999; 7(5):477-84.
22. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998;352(9123):167-72.

## 7.4 Sömnapné

### Sammanfattning och slutsats

Få välgjorda undersökningar besvarar frågan huruvida icke kirurgisk viktreduktion har gynnsamma effekter på sömnapné. Det är ovanligt att patienter med sömnapné kan avsluta sin behandling med CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) trots viktnedgång. Kirurgisk behandling mot fetma medför att olika besvär av sömnapné minskar.

### Inledning

Sömnapné kännetecknas av att det under sömnen uppträder minst fem andningsuppehåll per timme. Fetma utgör den största riskfaktorn jämte hög alkoholkonsumtion och manligt kön. Majoriteten av personer med sömnapné har BMI överstigande 30.

### Metod

Sökning med hjälp av orden ”obesity”, ”sleep apnoea” och ”weight loss” identifierade 19 studier. Merparten av artiklarna tar upp metodologiska aspekter och registreringstekniker, medan kliniska behandlingsresultat i allmänhet består av fallbeskrivningar eller mycket små patientgrupper. De effektvariabler som vanligen registrerats är lungfunktion och sömnkvalitet. Vissa artiklar berör speciella undergrupper av individer med viktproblem, såsom ryggmärgsskadade. Fem studier, varav endast en är kontrollerad, redovisas eftersom de ger en viss antydning om potentiella effekter på sömnapné vid viktminskning.

### Resultat

I en prospektiv, kontrollerad men icke-randomiserad studie av 13 patienter med sömnapné (medel-BMI 42) visades att efter viktnedgång, med omkring 17 procent, sjönk antalet andningsuppehåll från 83 episoder till 33 episoder per timme. I kontrollgruppen, som hade matchats för ålder och BMI, noterades ingen förändring. Hos patienter med den största viktnedgången eliminerades praktiskt taget alla episoder med sömnapné.

Effekten av behandling med en kombination av viktreduktion och CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), dvs minirespirator som ger positiv övertrycksbehandling, har undersökts [4]. I studien ingick 95 personer som behandlades med CPAP i hemmet. Viktreduktion åstadkoms hos 36 personer genom enkla kostråd och med kirurgi (vertikal gastroplastik) för tre patienter med BMI >40. Efter ett år uppnåddes en genomsnittlig viktnedgång från 108,3 till 99,7 kg hos de 36 kostbehandlade personerna. Apnéfrekvensen förbättrades från 66,5 till 50,3 attacker per timme och andningsuppehållen blev kortare. Minskningen korrelerade väl till sänkningen av BMI. Fyra patienter, varav tre hade minskat i vikt, kunde upphöra med CPAP. Studien är metodologiskt svag genom att kontrollgrupp saknas och att bortfallet är stort.

Viktreduktion som komplement till pågående behandling för snarkning (med sidoläge och nässpray) har utvärderats i en studie [1]. Nitton män som besvärades av kraftig snarkning behandlades under sex månader i ett konventionellt viktprogram. För de nio personer som minskade sin vikt med minst 3 kg sjönk antalet snarkningar per timme från 320 till 176.

En efterundersökning har företagits av fjorton patienter med sömnapné, som hade opererats med gastric bypass eller VBG (Vertical banded gastroplasty) för höggradig fetma [5]. BMI gick ner från 45 till 35 efter i genomsnitt 7,5 år. Apnéindex, beräknat som antalet apnéepisoder  $\geq 10$  sekunder per timme, sjönk från 40 till 24.

Effekten av ett enkelt men ambitiöst viktreduktionsprogram som primär behandling av nydiagnosticerad sömnapné, har undersökts i en studie [3]. Tjugofyra patienter med medel-BMI 36 behandlades de första sex veckorna med VLCD (lågenergikost), 500 kcal/dag och därefter med balanserad lågenergikost. Vid månatliga möten genomfördes stödbehandling av konventionellt slag. För de 22 patienter som fullföljde ett års behandling sjönk medel-BMI till 31 och vikten från 110 kg till 99 kg. Grad av sömnapné, mätt som antal tillfällen med syrgasbrist, sjönk avsevärt. Även sömnbehovet (sömnolensen) bedömd med visuell skattningsskala minskade. Viktnedgång var lika effektiv terapiform som CPAP jämfört med tidigare undersökning från samma klinik. Den totala kostnaden för programmet för viktnedgång som kunde drivas av specialistutbildade sjuksköterskor var 1 600 USD och för CPAP 3 000 USD. Det noterades inget samband mellan minskning av BMI och förbättring av sömnkvaliteten.

I SOS-studien har enkäter, och i subgrupper sömnapnéregistrering, genomförts för att kartlägga effekten av viktreduktion på kardiorespiratoriska symtom. Data från 1 210 operationsfall jämfördes med 1 099 kontroller efter det att de opererade patienterna gått ned i medeltal 23 procent i vikt [2]. Även om inte rökvanorna förändrades förbättrades bl a sömnapnébesvären signifikant efter viktne­d­gången. Bröstsmärtor och andningsbesvär avtog samtidigt.

## Referenser

1. Braver HM, Block AJ, Perri MG. Treatment for snoring. Combined weight loss, sleeping on side, and nasal spray. *Chest* 1995;107(5):1283-8.
2. Karason K, Lindroos AK, Stenlof K, Sjöström L. Relief of cardiorespiratory symptoms and increased physical activity after surgically induced weight loss: results from the Swedish Obese Subjects study. *Arch Intern Med* 2000;160(12):1797-802.
3. Lojander J, Mustajoki P, Ronka S, Mecklin P, Maasilta P. A nurse-managed weight reduction programme for obstructive sleep apnoea syndrome. *J Intern Med* 1998;244(3):251-5.
4. Nosedá A, Kempnaers C, Kerkhofs M, Houben JJ, Linkowski P. Sleep apnea after 1 year domiciliary nasal-continuous positive airway pressure and attempted weight reduction. Potential for weaning from continuous positive airway pressure. *Chest* 1996;109(1):138-43.
5. Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest* 1994;106(6):1702-4.

## 7.5 Infertilitet och graviditetsutfall

### Sammanfattning och slutsats

Viktreduktion är troligen en effektiv behandlingsmetod för att hos kvinnor med fetma och menstruationsstörningar, normalisera den hormonella situationen, öka fruktsamheten och förbättra graviditetsutfallet. De refererade undersökningarna är emellertid sällan kontrollerade och består av få patienter. Styrkan i bevisningen kommer från samstämmigheten i studiernas resultat.

### Inledning

Kvinnor med fetma har ofta svårt att få barn och det finns ett samband mellan fetma och polycystiska ovarier, menstruationsstörningar och maskulin behåring. Det finns dock inga studier som med etablerad vetenskaplig teknik utvärderat behandlingseffekten med viktreduktion. Det föreligger mest enstaka rapporter, där den vetenskapliga uppläggningsen inte var tillräckligt god för att arbetena skulle kunna klassificeras och evidensgraderas enligt det protokoll som i övrigt tillämpats i denna rapport.

### Resultat

Kiddy och medarbetare har undersökt 24 kvinnor med fetma och polycystiska ovarier. Utgångsvikten var 91,5 kg [3]. De behandlades under sex månader med en energireducerad kost, cirka 1 000 kcal/dag. Av de 24 hade samtliga menstruationsstörningar, 12 var infertila och 5 hade manlig behåring. Ungefär hälften av kvinnorna (13 personer) minskade sin vikt med cirka 5 procent. I denna grupp noterades hormonella förändringar med ökad koncentration av sexualhormonbindande globulin (SHBG) och en relativ sänkning av fritt testosteron. Samtidigt föll fasteinsulin signifikant. Dessa förändringar noterades ej hos kvinnor som gått ner mindre i vikt. Av de 13 kvinnorna blev fem gravida och samtliga fick ett mer normalt menstruationsmönster från att tidigare haft störningar i detta. Förekomsten av manlig behåring sjönk med 40 procent i denna grupp. I gruppen som inte minskade 5 procent av ursprungsvikten skedde inga sådana förändringar.



Pasquali och medarbetare har i en studie följt kvinnor med övervikt/fetma och tecken på maskulinisering och menstruationsstörningar (initialt medel-BMI 32,1) [5]. Kvinnorna behandlades med en energi-reducerad kost, 1 000–1 500 kcal/dag vilket ledde till en medelvikt-nedgång på  $9,7 \pm 3,1$  kg. Samtidigt minskade midja/höftkvoten från 0,86 till 0,81. Vikreduktionen ledde till normaliserade menstruationsperioder hos 8 av 20, och till perioder av ägglossning hos 33 procent av hela gruppen samt fyra graviditeter. Den manliga behåringen minskade hos mer än hälften av gruppen. Förbättringarna inträdde oavsett förekomsten av polycystiska ovarier, graden av maskulinisering och fettvävsfördelning.

Guzick och medarbetare har utfört en av de få tillgängliga, kontrollerade, prospektiva, randomiserade undersökningarna, tyvärr med bara sex kvinnor i varje grupp [1]. Kvinnorna lottades till 12 veckors viktreduktion alternativt ”väntelista”. Under ett 12-veckors program behandlades kvinnorna först med VLCD-preparat, därefter en lågenergikost samt gängse beteend-modifikation. Jämfört med kontrollgruppen, där inga förändringar kunde konstateras, minskade de sex behandlade kvinnorna sin vikt med i medeltal 16,2 kg vilket ökade SHBG samt sänkte testosteron och fasteinsulin. Fyra av sex kvinnor fick tecken på ägglossning. Dessa förändringar upp-trädde även om sekretionsmönster för FSH och LH (överordnade hypo-fyshormon) inte ändrades.

I en annan studie behandlades 35 kvinnor i ett konventionellt program med energireducerad kost [2]. Initialt BMI var 35 och kvinnorna gick ner i vikt i medeltal 10,2 kg under behandlingen. Med viktreduktionen följde en sänkning av blodsocker, insulin och manliga könshormoner. Tio av kvinnorna blev gravida och hos 80 procent av alla i gruppen förbättrades menstruationsfunktionerna.

Kiddy och medarbetare har i en första undersökning beskrivit effekten av viktreduktion på endokrina variabler hos normalviktiga kvinnor och hos kvinnor med övervikt/fetma med polycystiska ovarier (BMI 36,1) [4]. Båda grupper behandlades med upp till fyra veckors VLCD-kost, 330 kcal/dag. Hormonbestämningar företogs före och efter en vikt-nedgång på cirka 5 kg i kontrollgruppen och 7 kg i gruppen med polycystiska ovarier. SHBG steg, fritt testosteron föll liksom seruminsulin. Under-sökningen klargör att även kortvariga viktminskningar kan leda till kliniskt signifikanta hormonella förändringar.

I en svensk omfattande fall- och kontrollstudie var fosterdödligheten ökad hos kvinnor med övervikt eller fetma [6].

Sammanfattningsvis tyder de refererade undersökningarna på att vikt-reduktion är en effektiv behandlingsmetod för att hos kvinnor med fetma och menstruationsstörningar, normalisera den hormonella situationen, öka fruktsamheten och förbättra graviditetsutfallet.

## Referenser

1. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61(4):598-604.
2. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996;11(9):1884-91.
3. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36(1):105-11.
4. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, Koistinen R, James VH, Reed MJ, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31(6):757-63.
5. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68(1): 173-9.
6. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(3):463-9.

