



2024-12-10

Frivillig viktminskning och mortalitet vid mild obesitas - En kartläggande litteraturöversikt

Författare: Sandra Lindberg, ST-läkare
Arbetsplats: Familjeläkarna i Mölnlycke VC & BVC

Rapport: 283447 (rapportnr FoU i VGR), 2024

Litteraturstudie 2024

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/283447>

Utförd under ST i Allmänmedicin, Grundläggande kurs i forskningsmetodik

Kursort: Göteborg

Handledare:

Elvira Lange, *leg.fysioterapeut, Med. dr.* FoU-strateg, FoU primär och nära vård.

Staffan Svensson. Med. Dr och Specialist inom klinisk farmakologi och allmänmedicin.

Studierektor:

Anna Lundberg Ander, Specialist i Allmänmedicin

Sammanfattning

Bakgrund

Obesitas ökar i snabb takt globalt och efterfrågan på behandling har vuxit kraftigt sedan de nya aptitreglerande läkemedlen, GLP-1-analogerna, introducerades på marknaden. Risken att dö i förtid vid obesitas är ökad. Det finns studier som tyder på att denna risk endast är ökad för personer med måttlig till svår obesitas, samt för de med övervikt och samtidigt förekomst av obesitasrelaterade följsjukdomar. Dagens kriterier för att behandla obesitas med de nya GLP-1-analogerna är bland annat BMI >30 kg/m², så kallad mild obesitas, utan krav på obesitasrelaterade tillstånd. Man har i studier sett att personer med BMI >27 kg/m² med någon form av komplikation till obesitas såsom etablerad hjärt-kärlsjukdom eller diabetes mellitus typ 2, gynnas av behandling i form av minskad mortalitetsrisk, men detta har inte visats för individer med mild obesitas utan någon sådan följsjukdom.

Syfte/frågeställning

Syftet är att kartlägga vetenskaplig litteratur avseende förhållandet mellan mortalitet och frivillig viktninskning vid mild obesitas utan etablerad hjärt-kärlsjukdom eller diabetes mellitus typ 2.

Metod

Studien har genomförts som en kartläggande litteraturöversikt, enligt Arksey o' Malley. Två databaser, Embase och Pubmed genomfördes under hösten 2024.

Resultat

Totalt fem artiklar inkluderades. Det fanns mycket få studier där man undersökt effekterna av frivillig viktninskning på mortalitet och än färre där man undersökt detta specifikt hos gruppen individer med mild obesitas. Endast två randomiserade kontrollerade studier (RCT) av samma författare existerar som undersökt effekterna av frivillig viktninskning och mortalitet vid övervikt och obesitas, dock ej specifikt på individer med mild obesitas, även om dessa ingått.

En av dessa studier visade att äldre individer med knäartros som ingått i en viktminskande interventionsgrupp hade 50% lägre mortalitetsrisk jämfört med kontrollgrupp efter åtta års uppföljning. Den andra visade att det inte föreligger något samband mellan frivillig viktminskning och mortalitet efter tolv års uppföljning hos individer med hypertoni som ingått i en viktminskande interventionsgrupp. En tredje inkluderande studie visade att upprepade viktminskningar, små som stora under livet leder till en minskad mortalitet jämfört kontrollgrupp, även hos individer med mild obesitas. Den sista studien visade att viktminskning hos individer med övervikt eller obesitas över 15% leder till en ökad mortalitet i vissa subgrupper utan frivillig viktminskning, medan något sådant samband inte sågs bland de som minskat frivilligt i vikt.

Konklusion

Frivillig viktminskning hos individer med mild obesitas utan etablerad hjärt-kärlsjukdom eller diabetes mellitus typ 2 påverkar enligt resultatet av denna litteraturstudie inte tydligt mortalitetsrisken åt någotdera håll. Med tanke på introduktion av nya läkemedel riktade mot denna grupp är det av stor vikt att framtida forskning undersöker effekterna av viktminskning på mortalitet i subgrupper av individer med obesitas.

Nyckelord

Övervikt. Fetma. Dödlighet. Viktminskning. GLP-1-analoger.

Bakgrund

Obesitasbehandling i primärvård

De senaste åren har efterfrågan på och förskrivning av obesitasbehandling ökat inom vården (1,2). Marknadsföring av läkemedel leder både till ökad efterfrågan och förskrivning av desamma (3,4). De nya aptitreglerande läkemedlen, de så kallade GLP-1 analogerna (glucagon-like-peptide-1) ingår inte i läkemedelsförmånen i Sverige för vuxna på indikationen obesitas (5). Därmed ger Socialstyrelsen inga specifika rekommendationer om dessa läkemedel, utan lämnar det upp till var enskild förskrivande läkare att se till att adekvat bedöma den enskilda individens behov och erbjuda behandling enligt vetenskap och beprövad erfarenhet (5). Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och således även det svenska Läkemedelsverket har godkänt två nyare GLP-1-analoger för viktminskning; Wegovy (Semaglutid) samt Mounjaro (Tirzepatid), som tillägg till den redan godkända GLP-1-analogen Saxenda (Liraglutid) (6). Indikationerna för insättning av dessa behandlingar vid obesitas är övervikt (specificerat som $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$) med minst en viktrelaterad komplikation, alternativt obesitas ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) utan krav på någon viktrelaterad åkomma eller komplikation, när kalorireducerad diet, fysisk aktivitet och beteendemodifiering ej haft tillräcklig effekt (6). Det innefattar individer som bedöms ha en ökad risk för kardiovaskulära komplikationer, utveckling av typ 2 diabetes, eller försämring av redan existerande diabetes (6). Socialstyrelsen har fått i nytt uppdrag av regeringen att utvärdera behandlingen vid obesitas och förväntas komma med en rapport våren 2026 (2).

Obesitas

År 2022 räknade WHO (World Health Organisation) att en av åtta personer i världen uppfyller diagnoskraven för obesitas (7). Obesitas, eller fetma innebär att en individ har en onormalt hög mängd kroppsfett och definieras för vuxna som ett kroppsmassindex (Body Mass Index, BMI) på 30 kg/m^2 eller högre.

Detta fås fram genom att räkna ut vikten i kilogram, dividerat med längden i kvadrat (kg/m^2) (8). Obesitas delas in i olika subkategorier baserat på BMI-värde. Normalvikt definieras som ett BMI mellan 18,5-24,9 kg/m^2 , undervikt som $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, övervikt som ett BMI mellan 25-29,9 kg/m^2 , obesitas grad I (mild obesitas) som BMI mellan 30-34,9 kg/m^2 , obesitas grad II (måttlig obesitas) som BMI mellan 35-40 kg/m^2 samt obesitas grad III (svår obesitas) som $\text{BMI} > 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ (9). I Sverige uppfyller ca 12% av den vuxna befolkningen kriterierna för obesitas grad I, medan motsvarande siffra för obesitas grad II och III är 3% respektive 1,5% (9). Obesitas är både en allvarlig kronisk sjukdom, den vanligaste kroniska sjukdomen globalt (10–12) samt ett komplext medicinskt tillstånd som påverkas av genetiska, miljömässiga, metabola och beteendemässiga faktorer, med potentiell påverkan på livskvaliteten (5,13). Tillståndet ökar i snabb takt globalt och är mycket kostsamt för individen, vården och samhället (14).

Obesitas och morbiditet

Det är välstuderat att obesitas, särskilt bukfetma, är kopplat till en ökad risk för allvarliga, obesitasrelaterade hälsoproblem såsom hjärt-kärlsjukdom, hypertoni, typ 2-diabetes, reproduktionsproblem, sömnapné, systemisk inflammation, vissa cancerformer samt förtida död (15,16). Fettvävnad är ett aktivt endokrint organ som utsöndrar flertalet apokiner, det vill säga signalmolekyler eller proteiner, som reglerar viktiga processer i kroppen såsom inflammation, ämnesomsättning och insulinresistens (17). BMI som mått för obesitas ifrågasätts enligt flertalet studier då det inte tydligt speglar kroppsammansättning, muskelmassa, förekomst av bukfetma, kondition etcetera, faktorer som i sin tur spelar en avgörande roll för risken att utveckla obesitasrelaterade sjukdomar (18,19). Trots sina begränsningar är BMI ett vedertaget sätt att mäta obesitas på och används i flertalet studier på grund av dess enkelhet (20). Friska individer med mild obesitas kan på sikt löpa en högre risk för obesitasrelaterade sjukdomstillstånd än normalviktiga (21). Dock är detta inte sant för alla, då samtliga som kvalificerar sig för obesitas enligt BMI-kriterierna, inte har en metabolt ohälsosam profil och inte heller utvecklar det (22,23), beroende på hur man definierar det begreppet (24,25).

Det är också välstuderat att individer med vissa kroniska sjukdomar såsom hjärtsvikt, kronisk hjärtsjukdom, hypertoni eller förmaksflimmer med samtidig övervikt eller obesitas grad I enligt BMI-kriterierna, har en bättre överlevnad på både lång och kort sikt, jämfört med normalviktiga, den så kallade obesitasparadoxen (26–28). Dock tar BMI som nämnts ovan, inte hänsyn till muskelmassa, allmän kondition eller fettfördelning, vilket då kan ge falska indicier om att övervikt skyddar vid vissa kroniska sjukdomar (29,30).

Obesitas och mortalitet

Att obesitas leder till ökad mortalitet är välbevisat (31–33). Det är dock kontroversiellt avseende om övervikt och obesitas grad I verkligen gör det, eller om denna ökade mortalitetsrisk framförallt representeras av individer med obesitas grad II eller högre (32). Studier har visat motsägande resultat, där somliga visat att övervikt och obesitas oavsett grad medför en ökad mortalitetsrisk (34), medan andra snarast påvisat en minskad, eller likvärdig mortalitetsrisk vid övervikt och mild obesitas jämfört med normal vikt (33). I en stor populationsbaserad kohortstudie på över 3,6 miljoner individer (35), fann man att mortaliteten var som lägst runt BMI 25 kg/m² (mellan BMI 24–27 kg/m²), att det fanns en gradvis ökande mortalitet vid stigande BMI över 27 kg/m² och framförallt vid BMI över 30 kg/m². I en annan studie har man istället sett att mortaliteten är som lägst mellan BMI 20–25 kg/m² och att den både under och över detta intervall är ökad (36). Avseende äldre individer har man snarast funnit att övervikt och obesitas medför en minskad mortalitet i förhållande till normal vikt (37).

Obesitas, viktninskning och mortalitet

Viktninskning hos individer med övervikt/ obesitas och etablerad hjärt-kärlsjukdom, diabetes mellitus typ 2, eller män med obesitas och hypertension, har visats leda till minskad kardiovaskulär mortalitet (38–41).

Förbättring av kardiometabola riskfaktorer vid viktnedgång såsom blodtryck, lipidprofil och glukostolerans har påvisats även hos äldre individer med obesitas (42–45). Bättring av dessa riskfaktorer förefaller i sig kunna leda till en minskad mortalitet (46,47). Andra studier har dock inte kunnat påvisa något samband mellan viktminskning och mortalitet (48,49). Många studier om viktminskning och mortalitet är så kallade observationsstudier, där man har svårt att skilja på frivillig och ofrivillig viktminskning (50). Studier där man endast undersöker kopplingen mellan viktminskning och mortalitet tenderar således visa att viktminskning ökar mortaliteten, då det ofta korrelerar med allvarliga sjukdomstillstånd (51–53).

Obesitas, frivillig viktminskning och mortalitet

År 2009 kom en stor metaanalys av Harrington et al. (54), där man ämnade undersöka effekterna av frivillig och ofrivillig viktnedgång samt dess koppling till mortalitet hos individer med obesitas, både med och utan obesitasrelaterade riskfaktorer, baserat på BMI-kriterierna. Likt andra studier ovan nämnda (51–53), kunde man där visa att ofrivillig viktnedgång var kopplat till en ökad mortalitet i bägge grupperna. Man såg även att frivillig viktnedgång hade en liten minskad mortalitet för patienter med obesitas och samtidigt obesitasrelaterade sjukdomar (54), vilket stämmer överens med resultat från tidigare studier (38,39). Ett sådant samband kunde dock inte ses vid frivillig viktminskning hos individer med obesitas utan obesitasrelaterade riskfaktorer. I studien fann man även att frivillig viktnedgång hos individer med normal vikt och övervikt snarast ledde till en ökad mortalitet (54). Det har föreslagits att analyser av randomiserade kontrollerade viktminskingsstudier behövs för att bättre förstå effekten av frivillig viktminskning på total dödlighet (55).

Cirka 80% av de individer som minskar 10% eller mer i vikt tenderar att gå upp i vikt igen inom ett år (10). Viktpendling är ett vanligt fenomen bland individer med obesitas och är förknippat med hälsorisker som är väldigt lika de för obesitas, inklusive ökad total mortalitet och kan även på sikt bidra till viktuppgång (56,57). År 2014 undersökte Meta et al. (58) påverkan av viktpendling på morbiditet och mortalitet.

Slutsatsen blev att man inte bör avskräckas från att rekommendera viktminskning av rädsla för befarade negativa konsekvenser av viktpendling, då sådana bevis förefaller svaga, om de ens finns alls (58).

Syfte/frågeställning

Denna litteraturöversikt ämnar kartlägga vilken vetenskaplig litteratur som tillkommit sedan Harringtons et al:s översikt (54), avseende frivillig viktminskning hos individer med mild obesitas, utan diabetes mellitus typ 2 eller etablerad hjärt-kärlsjukdom och dess påverkan på mortalitet.

Metod

Studiedesign

Studien har genomförts i form av en kartläggande litteraturöversikt, utifrån fem punkter enligt Arksey O' Malley (59), enligt nedan.

1. Identifiering av forskningsfrågan
2. Identifiering av relevanta studier
3. Studieurval
4. Kartläggning av data
5. Sammanställning, sammanfattning och rapportering av resultat.

Identifiering av forskningsfrågan

Forskningsfrågan definierades enligt PIO:

Population: Vuxna patienter (>18 år) med obesitas grad I, utan etablerad kardiovaskulär sjukdom eller diabetes mellitus typ 2.

Intervention: Frivillig viktminskning, oavsett metod.

Outcome: Påverkan på mortalitet.

Studieurval–identifiering av relevanta studier

Sökning gjordes i databaserna PubMed och Embase under september – oktober 2024. MeSH-termerna som användes för att hitta artiklar som svarar på studiens syfte var: obesity, obese, obesitas, intentional weight loss, weight reduction, mortality, longevity, premature death och prolonged life expectancy. De Boelska termerna AND och OR användes för att göra sökningen mer specifik.

Den slutgiltiga söksträngen 2024-10-29 såg ut som följande ((obese OR obesitas OR obesity) AND (intentional weight loss OR weight reduction)) AND (mortality OR premature death OR longevity OR prolonged life expectancy).

Inklusionskriterier

- Artiklar som undersökt effekter av frivillig viktnedgång hos individer med mild obesitas (enligt diagnoskrav BMI mellan 30-34,9kg/m²) utan samtidig diabetes mellitus typ 2 eller etablerad hjärt-kärlsjukdom såsom ischemisk hjärtsjukdom, tidigare hjärtinfarkt, stroke eller hjärtsvikt.
- Artiklar med mortalitet som hard end point.
- Artiklar baserade på studier gjorda på människor.
- Artiklar publicerade efter 2009-01-01.

Exklusionskriterier

- Artiklar som är skrivna på annat språk än svenska eller engelska.
- Artiklar som inte går att finna i fulltext Vgr:s E-bibliotek.
- Systematiska översikter, metaanalyser.

Etiska överväganden

Då studien genomförts som en kartläggande litteraturöversikt föreligger inget krav på etiskt godkännande. Samtliga inkluderade studier har etiskt godkännande. Studiens frågeställning skulle möjligen kunna anses vara oetisk av förespråkare för behandling, då den belyser en enskild aspekt av ett potentiellt mål med behandlingen och kan uppfattas som ifrågasättande.

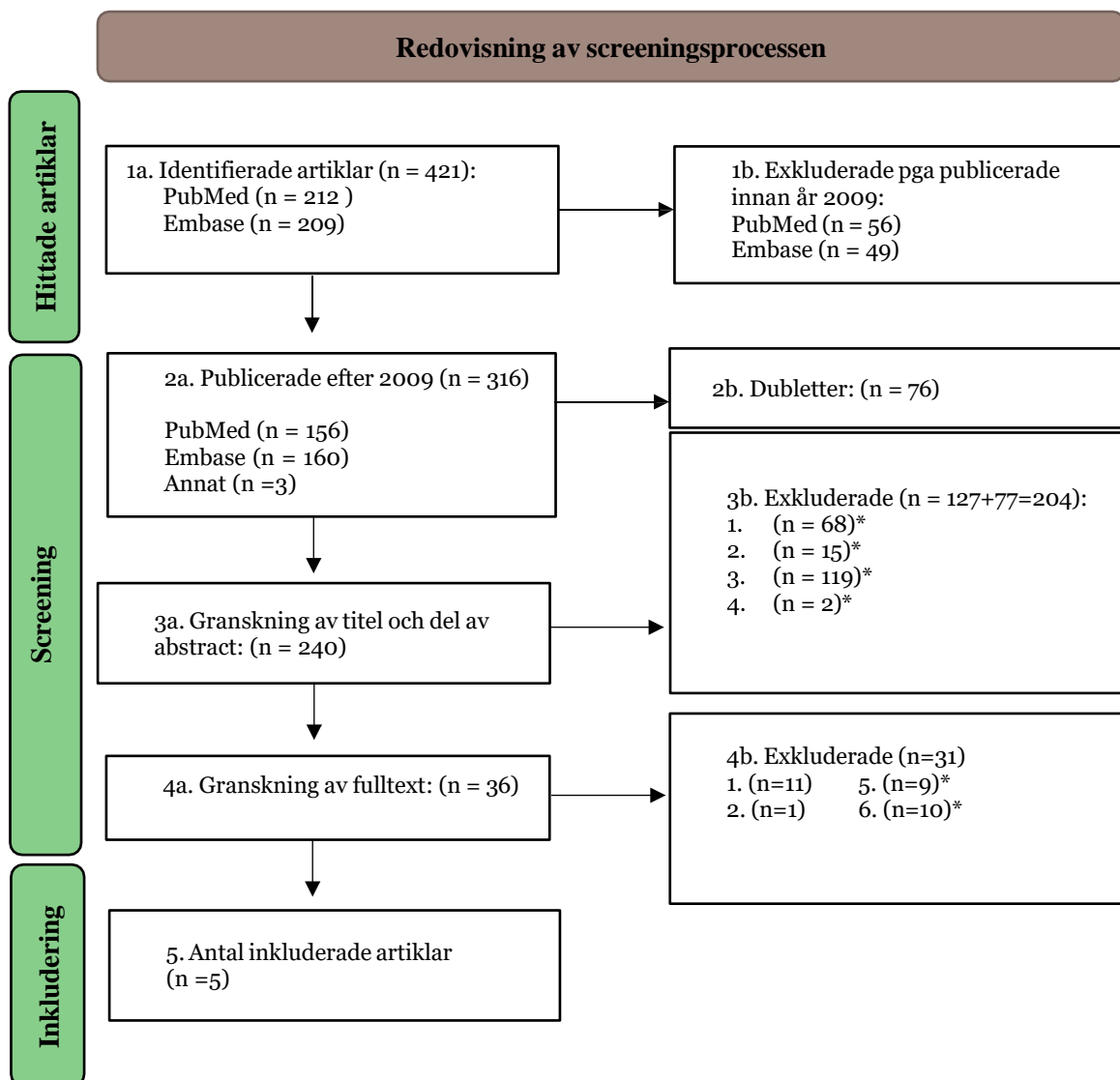
Resultat

Urvalsprocess

Sökningen gav 421 träffar. Artiklar publicerade före 2009-01-01 exkluderades, för att inte återupprepa artiklar som redan inkluderats i metaanalysen av Harrington et al. (54). Då återstod 316 artiklar. Av dessa var 76 dubletter. Återstående 240 artiklar lästes samtliga igenom avseende titel och del av abstrakt. Totalt 204 artiklar exkluderades (Figur 1), varpå 36 lästes igenom i sin helhet. Av dessa var åtta metaanalyser som lästes i sin helhet och exkluderades (Bilaga 1), då de inte endast undersökte den ämnade gruppen eller frågeställningen för denna litteraturöversikt. De originalartiklar i metaanalyserna som låg till grund för de konklusioner man dragit i den avsedda frågeställningen inkluderades. Då det var två randomiserade kontrollerade studier (RCT:er) som nästintill samtliga av de exkluderade metaanalyserna hänvisade till, föreföll det mer trovärdigt att inkludera dessa två originalartiklar (60,61). Fem artiklar mötte till slut inklusions- och exklusionskriterierna (Tabell 1).

Inkluderade artiklars studiekaraktäristika och huvudresultat

Fyra av fem inkluderade studier var utförda på amerikansk befolkning (60–63) och en i Nederländerna (64). Studierna var utförda mellan år 2010–2022. Endast två RCT:er hittades (61,65), varav bägge av samma författare, M Kyla Shea et al. En var observationsstudie (64) och två kohortstudier (62,63). Deltagarantalet varierade mellan 300 upp till strax över 160,000. Minst antal deltagare var det i de två RCT:erna (61,65) med 318 respektive 585 deltagare. Uppföljningstiden varierade mellan tre och tolv år. Medel-BMI varierade mellan 26,8 – 34 kg/m². Ingen av de inkluderade artiklarna ämnade undersöka gruppen individer med mild obesitas specifikt, utan denna subgrupp ingick på något sätt i samtliga inkluderade studier. I fyra artiklar (61,62,64,65) var medelåldern över 50 år. En studie undersökte individer ner mot 20 års ålder (63). Tre av studiernas (63–65) resultat visade att det inte fanns någon statistiskt signifikant koppling mellan frivillig viktninskning och mortalitet. I fjärde studien (61) sågs en signifikant minskning av mortaliteten hos äldre individer med obesitas och knäartros efter åtta års uppföljning. I den femte och sista studien (62) visades att upprepade viktninskningförsök under livet, liten som stor leder till minskad mortalitet.



Figur 1. Redovisning av screeningsprocessen enligt PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (66).

* 1. Ej mortalitet som hard end point. 2. Ej tillgängliga i fulltext/ annat språk. 3. Annat, ex djurstudier, kongresser etcetera. 4. Annat språk. 5. Metaanalyser/reviewartiklar/ ej relevanta av annan orsak. 6. Ej relevant målgrupp.

Tabell 1. Inkluderade artiklar

Titel, år land	Författare	Studiedesign	Syfte	Population och studiekaraktäristika	Relevanta resultat
1. Attribution of Causes of Weight Loss and Weight Gain to 3-Year Mortality in Older Adults: Results From the Longitudinal Aging Study Amsterdam. 2014. Nederländerna (64)	Hanneke A. H. Wijnhoven et al.	Observationsstudie.	Att undersöka kopplingen mellan orsakerna till frivillig och ofrivillig viktminskning, viktökning och dess koppling till mortalitet hos äldre.	Baseras på LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam) -kohortstudien, individer mellan 55–85 år. Antal deltagare: 2645 + 909. Medel-BMI: 26.8 (4.0). Uppföljningstid 3 år.	Frivillig viktminskning hos äldre personer, obesitas eller ej förefaller ej vara förenligt med en ökad mortalitet inom tre år.
2. Increased frequency of intentional weight loss associated with reduced mortality: a prospective cohort analysis. 2020. USA. (62)	Erik A Willis et al.	Prospektiv kohortanalys	Syftet var att fastställa det långsiktiga sambandet mellan frekvensen av viktminskningsförsök och dödlighet.	161,738 högtbildade amerikaner. 22 194 dödsfall rapporterades under denna tid. 62% män. Ålder på deltagarna var mellan 50–71 år. Endast 4,8% hade BMI mellan 30–34,9 kg/m ² . Självrapporterade frågeformulär. Uppföljningstid i snitt 7 år.	Upprepade viktminskningsförsök med viktminskning om minst 2,27 kg per gång under en 20 års period leder till minskad mortalitet hos medelålders män och kvinnor, trots att man i slutändan går upp i vikt.
3. The effect of intentional weight loss on all-cause mortality in older adults: results of a randomized controlled weight-loss trial. 2011, USA. (65)	M Kyla Shea et al.	Randomiserad kontrollerad studie.	Att bestämma effekten av medveten viktminskning på mortalitet av alla orsaker.	585 överviktiga eller obesa äldre personer under behandling för hypertoni. Medel-BMI i viktminskningsgruppen: 31,2 kg/m ² , resp. icke-viktminsknings-gruppen: 31,1 kg/m ² . Uppföljningstid 12 år.	Efter 12 års uppföljning fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i mortalitet hos äldre personer med övervikt eller obesitas, som randomiserats till viktminskningsintervention jämfört med kontrollgrupp.
4. The effect of randomization to Weight Loss on total Mortality in older overweight and obese Adults: the ADAPT study. 2010, USA. (61)	M. Kyla Shea et al.	Randomiserad kontrollerad studie.	Att utvärdera om en systematisk viktminskning kunde minska total mortalitet bland äldre vuxna med övervikt eller obesitas med knäartros.	159 deltagare i varje grupp (totalt 318). Medelålder: 68 år, Medel BMI 34 ± 5 kg/m ² . Vissa deltagare ingick i bägge grupperna. (ADAPT-studien var en singelblindad randomiserad, kontrollerad interventionsstudie designad för att avgöra om viktminskning genom kostrådgivning och träning, ensamt eller i kombination kunde förbättra fysisk funktion och minska smärta hos överviktiga och obesa män och kvinnor över 60 år med knäartros.) Uppföljningstid 8 år.	Efter åtta års uppföljningstid var dödligheten 50% lägre i viktminskningsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Viljemässig viktminskning hos äldre individer med övervikt och obesitas med artros leder inte till en ökad mortalitet, utan kan snarare minska den.
5. Weight loss and all-cause mortality: A propensity score matching cohort study. 2022, Kina. (63)	Fangzhou Zhu et al.	Kohortstudie	Att undersöka sambandet mellan viktminskning och mortalitet hos individer med övervikt eller obesitas genom PSM-analys.	15 671 deltagare från NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) mellan år 2003–2014. Ålder mellan 20–64 år. Totalt inträffade 674 dödsfall under uppföljningstiden. BMI varierade mellan 28,8–31,8 kg/m ² i de olika grupperna. Uppföljningstid 6,8 år.	Viktminskning över 15% hos individer med övervikt eller obesitas leder till en ökad mortalitet hos individer över 65 års ålder, med icke-smittsamma kroniska sjukdomar utan viktminskningsavsikt. Ingen statistiskt signifikant påverkan på mortalitet sågs vid frivillig viktminskning.

Detaljerad beskrivning av inkluderade artiklar

1. Wijnhoven et al. (64) ämnade undersöka sambandet mellan orsakerna till viktminskning, viktökning och dess koppling till dödlighet hos äldre individer. Syftet var att identifiera om orsakerna till viktförändring kan förutsäga treårsmortaliteten i denna grupp och att särskilja mellan frivillig och ofrivillig viktförändring. För att göra detta använde man sig av data från den pågående studien LASA (Longitudinal Ageing Study Amsterdam), vilken är en pågående multidisciplinär studie i Nederländerna, baserad på äldre individer mellan 55-85 år, födda mellan år 1908-1937 i tre regioner i Nederländerna. Forskargruppen analyserade deltagarnas viktförändringar över tid, liksom självrapporterade orsaker till dessa förändringar. Resultaten från studien visade att cirka 65 % i alla kohorter var viktstabila, medan ca 15–20% antingen ökade eller minskade i vikt. BMI var i de olika kohorterna i snitt 27 kg/m² (+-4,1). Frivillig viktminskning på grund av bantning eller ökad fysisk aktivitet, oberoende av tidigare BMI, var inte associerat med en ökad mortalitet under de kommande tre åren. Sammanfattningsvis förefaller inte medveten viktminskning hos äldre personer, med eller utan obesitas, vara förenligt med en ökad mortalitet.

2. Studien av Erik A Willis et al. (62) är en så kallad prospektiv kohortanalys, ämnad att undersöka sambandet mellan upprepad, avsiktlig viktminskning hos medelålders individer mellan 50-75 år, om minst 2,27 kg åt gången, dess långsiktiga påverkan på mortalitet och om detta varierar i olika vikt-kategorier, beroende på BMI-kategori vid studiens start.

Datan baserades på vuxna, medelålders individer från en större befolkningsstudie (National Institutes of Health (NIH)–AARP Diet and Health Study). Deltagarna rapporterade om sina avsiktliga viktminskningsförsök via frågeformulär, där man undersökte data från cirka 162 000, generellt högutbildade personer. Man delade in individerna i antal viktminskningsförsök, räknade ut medelviktminskningen i kilo per viktminskningsomgång, samt kategoriserade individernas utgångs-BMI som normalt (18,5–24,9) övervikt (25–29,9), obesitas (30–34,9) eller svår obesitas (>35). I resultatet hade man endast delat upp grupperna som normalviktiga eller överviktiga/obesa (BMI 18,5–24,9 kg/m² eller > 25 kg/m²).

Kontrollgrupp var de i respektive viktkategori som aldrig gjort några viktminskingsförsök. Resultatet visade att ju fler viktminskingsförsök som genomförts om minst 2,27 kilo var kopplat till minskad mortalitet hos både individer med normal vikt samt hos de med övervikt/obesitas. Högsta antalet viktminskingsförsök (fler än elva gånger) var förenat med en 9% lägre dödlighet jämfört med de som aldrig försökt att gå ner i vikt.

De som minskat kraftigt i vikt (över 50 kg) vid få tillfällen hade en ökad mortalitet, men inte om de gjort det många gånger, då man i stället såg en minskad mortalitet.

3. I denna studie av M Kyla Shea et al. (65) ämnade man undersöka effekten av frivillig viktminskning och mortalitet av alla orsaker hos äldre individer, genom att använda sig av uppföljningsdata från en amerikansk RCT från 1995 (TONE – Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (67)), som inkluderade en viktminskingsarm. I TONE-studien ingick 585 äldre individer med hypertoni (medelålder 66 år) och övervikt eller obesitas, där man undersökte effekten av viktminskning genom kostintervention, natriumrestriktion eller bägge på blodtrycket efter utsättning av befintlig blodtrycksmedicinering under 12 års uppföljningstid. Deltagarna randomiserades till fyra olika interventionsgrupper – viktminskning genom kostintervention (1), saltrestriktion (2), kostintervention + saltrestriktion (3) samt en kontrollgrupp (4).

Vid start hade deltagarna ett blodtryck på <145/85 mm Hg och stod endast på ett antihypertensivt läkemedel, eller på ett kombinationspreparat med en diuretisk komponent och en icke-diuretisk komponent.

Totalt ingick 975 individer i studien, varav 585 hade övervikt eller obesitas. Bägge grupperna bestod av tre faser som detaljerat beskrivs i TONE-studien (67). Dietister och träningsexperter fanns aktivt tillgängliga för deltagarna under studien. Promenader var den mest rekommenderade formen av träning. Uppföljning i form av vägning, mätning samt kontroll av blodtryck skedde var tredje månad fram till avslut, som var vid 36 månader. Efter 30 månader hade viktminskingsgruppen minskat i snitt 3,9 kg i vikt jämfört med de i icke-viktminskingsgrupperna som endast minskat 0,9 kg i vikt.

År 2006 användes som tidpunkt för uppföljning av dödlighet i den aktuella studien. Dessa data fick man fram genom SSI (Social Security Index) och

NDI (National Death Index). Inga försök gjordes för att fastställa dödsorsak. Under 12 års uppföljningstid inträffade 101 dödsfall, varav 49 i viktminskningsgruppen och 52 i den andra. Skillnaden var ej statistiskt signifikant. Den totala dödligheten i de tre separata interventionsgrupperna i TONE-studien skilde sig inte åt jämfört med kontrollgruppen.

Slutsatsen blev att man efter 12 års uppföljning inte såg någon statistiskt signifikant skillnad i mortalitet hos äldre individer med övervikt eller obesitas, som randomiserats till en viktminskningsintervention och de som inte fått samma behandling. En svaghet var att TONE-studien inte var designad för att mäta total mortalitet i förhållande till viljemässig viktminskning.

4. Denna studie (61) har samma huvudförfattare M Kyla Shea et al. som studien ovan (65). Studien baserades på data från ADAPT-studien (Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial) (68), som var en singelblindad randomiserad, kontrollerad interventionsstudie designad för att avgöra om viktminskning genom kostrådgivning och träning, ensamt eller i kombination kunde förbättra fysisk funktion och minska smärta hos individer över 60 år med övervikt eller obesitas och knäartros under 18 månader. inkluderade 318 individer i studien, varav medelåldern i grupperna var 69 år. Medel-BMI var 34 kg/m². I den aktuella studien grupperade man ihop grupperna från ADAPT-studien, till två grupper – en viktminskningsgrupp (kostintervention samt kostintervention + träning) samt en icke viktminskningsgrupp (endast träning samt kontrollgruppen).

Medelåldern var 68,5 år och 75% av deltagarna uppfyllde kraven för obesitas vid basmätningen. Femton dödsfall inträffade i viktminskningsgruppen, jämfört med 30 i den andra gruppen.

Slutsatsen av studien när man kombinerade grupperna som fått kostintervention och kostintervention + träning (viktminskningsgruppen), hade de tillsammans en statistiskt signifikant femtioprocentigt lägre mortalitet jämfört med icke-viktminskningsgruppen efter åtta års uppföljningstid.

5. Fangzhou Zhu et al. (63) ämnade undersöka sambandet mellan viktminskning och mortalitet hos amerikaner med övervikt eller obesitas som ingick i kohortstudien NHANES (National Health and Nutrition

Examination Survey, 2003-2014) genom att ta hjälp av PSM (propensity score matching) analys.

PSM är en statistisk metod som används för att minska snedvridningar vid analys av kausala samband i observationskohorter, där randomisering inte är tillgängligt (69). NHANES är ett studieprogram som tagits fram för att utvärdera hälsa och näringsstatus hos deltagarna, insamlat av NCHS (National Center for Health Statistics) för "Centers for Disease Control and Prevention". Deltagarna var mellan 20-64 år. Totalt inkluderades 15,671 deltagare för PSM-analys. Långvarig viktminskning definierades som minst 5-10% viktminskning och duration om minst 12 månader. I snitt följdes deltagarna i 6,8 år. Under denna tid inträffade 674 dödsfall. Resultatet visade att mortaliteten vid långvarig viktminskning >15% var statistiskt signifikant ökad för både män och kvinnor, över 65 års ålder, utan viktminskningsavsikt och med så kallade icke-smittsamma kroniska sjukdomar. Slutsatsen blev att man skall vara försiktig med att föreslå en viktminskning om 15% eller mer för individer med övervikt eller obesitas.

Diskussion

Resultatet från denna litteraturoversikt visar på bristande forskningsunderlag för att besvara frågan huruvida frivillig viktminskning hos individer med mild obesitas, utan etablerad hjärt-kärlsjukdom eller diabetes, leder till påverkad mortalitet. Detta korrelerar möjligen även med oklarheten kring huruvida individer med mild obesitas löper en ökad risk för förtida död eller ej, då evidensen går isär i den frågan (33,35). Att det finns en positiv påverkan på mortalitet vid frivillig viktminskning för individer med övervikt och etablerad hjärt-kärlsjukdom, diabetes eller måttlig till svår obesitas är fastställt (38-41,70), men detta verkar inte entydigt kunna påvisas för den studerade gruppen i denna litteraturstudie.

Studierna av Winjhoven et al. samt Zhu et al. (63,64) var observationsstudier, där en stor del av studiedata baserades på självskattning av deltagarna. Då man inte kan dra några slutsatser om orsakssamband vid denna typ av studiedesign skall resultaten tolkas med försiktighet (71).

För att avgöra orsakssamband bedöms den bästa studiedesignen vara RCT:er (72). Resultaten från de inkluderade artiklarna visar att det endast finns två RCT:er gjorda inom området och att bägge dessa har utförts av samma huvudförfattare (60,61). Båda dessa studier (60,61) utför sekundära analyser på randomiserad data från två andra RCT:er (67,68) och på grund av hur grundstudierna (67,68) var utformade, kunde man dra slutsatsen att viktminskningen var frivillig i dessa grupper. Det är dock svårt att generalisera resultaten från dessa två studier till den allmänna befolkningen på grund av det faktum att man undersökt en specifik äldre population med komorbiditeter samt då urvalet var litet i de båda studierna (60,61).

I den prospektiva kohortstudien av Erik A Willis et al. (62) hade man däremot ett betydligt större urval deltagare. Dock hade endast en liten del av deltagarna, knappt fem procent mild obesitas vid studiens start. I resultatet redovisar man hela populationen med BMI >25 kg/m² och refererar till dessa som individer med övervikt/obesitas. Man spekulerade i om den minskade mortaliteten vid upprepade viktminskningsförsök kunde bero på att man under viktminskningsperioder spenderat större del av sin tid med hälsosamma levnadsvanor. Något som i sin tur kan vara fördelaktigt ur ett mortalitetsperspektiv (73,74).

Denna kartläggande litteraturstudie är relevant då man godkänt preparat för viktminskning med indikation BMI >30 kg/m² utan krav på andra komorbiditeter (6) i kombination med att fler söker vård för att få dessa aptitreglerande (GLP-1-analoger) läkemedel utskrivna i viktminskande syfte (75). Ingen av studierna avseende GLP-1-analogerna och viktminskning har mortalitet som hard end point i förhållande till endast obesitas (76–84) (Bilaga 2). Efter genomgång av litteraturen till denna litteraturöversikt visar det sig även att forskningen kring frivillig viktminskning och mortalitet hos individer med mild obesitas är mycket begränsad. Viktminskning hos en enskild individ kan dock påverka flertalet andra hälsopositiva faktorer som inte går att mäta som minskad mortalitet eller fysisk morbiditet (85).

Efter genomläsning av de studier (76–84) som ligger till grund för godkännandet av Semaglutid och Tirzepatid (Bilaga 2), konstateras att ingendera av dessa studier tillräckligt väl undersökt den inkluderade gruppen individer med mild obesitas och viktminskning specifikt. Tillgänglig data tyder på att GLP-1-analoger är säkra att använda (86), men poängteras

bör att långtidsdata saknas (87,88). Att godkänna en läkemedelsbehandling till individer med mild obesitas med hänvisning till resultat baserade på individer med måttlig obesitas (Bilaga 2), kan anses missvisande.

Med tanke på de spretiga och begränsade resultaten från denna litteraturöversikt och det faktum att det sannolikt speglar tillståndet obesitas komplexitet, bör man än en gång poängtera vikten av förebyggande åtgärder, vilket inte enbart en fråga för vården, utan för hela samhället (89). Framförallt bör fokus ligga på att se till att barn och ungdomar skaffar sig bra levnadsvanor, då obesitas i barnaåren förefaller kunna medföra irreversibla risker för framtida sjukdom, trots normaliserad vikt senare i livet (90–93). Huruvida individer med mild obesitas faktiskt löper en ökad risk för sjukdom eller gynnas av viktminskande behandling är inte helt klarlagt och behöver studeras vidare. Framtida studier bör fokusera på att studera effekterna av frivillig viktning, med hjälp av olika metoder hos subgrupper av individer med obesitas. Detta för att se vilka som faktiskt gynnas av viktning i termer av minskad mortalitet och morbiditet, för att säkerställa att rätt behandling ges på rätt indikation, till rätt individ. Det återstår att se vad Socialstyrelsen kommer fram till i sin nya rapport våren 2026.

Metoddiskussion

Syftet med en kartläggande litteraturöversikt är att få en bred överblick över det aktuella kunskapsläget inom ett specifikt forskningsområde. Det kan även vara ett sätt att identifiera luckor i den forskning som finns. Artikelsökning utgör således en grundkomponent i denna typ av studie och sökningen ska vara rigorös, reproducerbar och transparent. Alla typer av studier som matchar forskningsfrågan kan inkluderas och det finns inget krav på kvalitetsgranskning av de inkluderade studierna. På grund av detta har metoden begränsningar i form av vilka slutsatser som kan dras av erhållet resultat.

Styrkor/svagheter

En styrka med denna studie är att den har följt en systematisk och transparent metod och att sökningen har skett i flera databaser.

Det finns flera svagheter med denna studie. Dels genomfördes den som en kartläggande litteraturöversikt, vilket som metod inte ställer något egentligt krav på att inkluderade studier skall vara av någon särskild kvalitet och de slutsatser som kan dras från en sådan studie är begränsade. En annan svaghet är att den enbart fokuserar på frivillig viktninskning och mortalitet, medan man kan hävda att det är mer intressant ur ett samhälls- och individperspektiv att undersöka både morbiditet och mortalitetsperspektiven tillsammans.

En annan aspekt är den otydlighet som råder avseende om den undersökta gruppen faktiskt löper en ökad mortalitetsrisk eller ej, där evidensen pekar åt olika håll. Att då bygga en frågeställning kring en fråga som är oklar, har sina svagheter och svårigheter. Ytterligare en svaghet är att få antal studier inkluderades, möjligen på grund av snäva inklusions- och exklusionskriterier, alternativt att forskningen på denna grupp i denna fråga är mycket begränsad. Förvånande nog finns det få studier gjorda där man ämnar undersöka denna fråga, vilket möjligen beror på att det kräver studier med lång uppföljningstid. Ytterligare en aspekt som kan lyftas fram som en svaghet är det faktum att endast BMI användes som mått på obesitas och inte mått som bättre korrelerar till bukfetma, såsom höft-midjemått.

En annan svaghet är att artiklar producerade före 2009-01-01 exkluderades, för att inte få med artiklar inkluderade i metaanalysen av Harrington et al. (54) som publicerades 2009. Det finns således risk att relevanta artiklar som publicerats mellan deras (54) sökning och 2009-01-01 missats.

Konklusion

Med utgångspunkt i denna kartläggande litteraturöversikt kan ingen slutsats dras avseende om frivillig viktninskning hos individer med mild obesitas, utan samtidig hjärt-kärlsjukdom eller diabetes mellitus typ 2 påverkar mortalitet åt någotdera håll.

Forskningen på denna grupp i avseendet frivillig viktninskning med mortalitet som hard end point är mycket begränsad. De läkemedel som fått godkänd indikation för viktninskande behandling av den aktuella gruppen baserar sina resultat och slutsatser på individer med betydligt högre BMI och

saknar analyser av den specifika subgruppen med mild obesitas. Framtida forskning bör fokusera på att studera effekterna av frivillig viktminskning på mortalitet och morbiditet på subgrupper av individer med obesitas.

Referenslista

1. Statistik över uttag av läkemedel med semaglutid [Internet]. Socialstyrelsen; 2024 sep. Tillgänglig vid: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2024-4-9012.pdf>
2. Socialstyrelsen ska utvärdera vården vid obesitas [Internet]. Regeringskansliet; 2024 okt. Tillgänglig vid: <https://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2024/10/socialstyrelsen-ska-utvardera-varden-vid-obesitas/>
3. Al Thabbah DH, Almahairah MS, Naser AY, Alrawashdeh HM, Araidah M. The effect of pharmaceutical companies' marketing mix strategies on physicians prescribing practices in Jordan: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res.* 27 oktober 2022;22(1):1293.
4. Eisenberg MD, Singh Y, Sood N. Association of Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs With Consumer Health-Related Intentions and Beliefs Among Individuals at Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA Health Forum.* 12 augusti 2022;3(8):e222570.
5. Nationella riktlinjer för vård vid obesitas Prioriteringsstöd till beslutsfattare och chefer 2023. [Internet]. Socialstyrelsen; Tillgänglig vid: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2023-4-8460.pdf>
6. Läkemedelsverket. Wegovy (Semaglutid) och Munjaro (Tirzepatid). [Internet]. 2024 apr. Tillgänglig vid: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/lakemedelsmonografier/sok-monografier/wegovy-semaglutid-och-mounjaro-tirzepatid>
7. World Health Organisation: Obesity and overweight.
8. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJJ, m.fl. Obesity. *Nat Rev Dis Primer.* 15 juni 2017;3(1):17034.
9. Folkhälsomyndigheten: Statistik om övervikt och fetma hos vuxna. [Internet]. Folkhälsomyndigheten; 2023 maj [citerad 22 november 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/matfysisk-aktivitet-overvikt-och-fetma/overvikt-och-fetma/statistik-om-overvikt-och-fetma/overvikt-och-fetma-hos-vuxna/>
10. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr.* juli 2001;21(1):323–41.

11. World Obesity Federation. World obesity atlas 2022. [Internet]. World Obesity Federation; 2024 okt. Tillgänglig vid: (<https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>).
12. Rueda-Clausen CF, Ogunleye AA, Sharma AM. Health Benefits of Long-Term Weight-Loss Maintenance. *Annu Rev Nutr.* 17 juli 2015;35(1):475–516.
13. Franklin BA, Brinks J, Hendrickson K. HEALTHY OBESITY? NEW INSIGHTS: Counseling Strategies for Health-Fitness Professionals. *ACSMS Health Fit J.* september 2015;19(5):23–30.
14. Okunogbe et al., “Economic Impacts of Overweight and Obesity.”. 2nd Edition with Estimates for 161 Countries. World Obesity Federation.; 2022.
15. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev.* juli 2015;95(3):727–48.
16. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation.* 27 januari 2004;109(3):433–8.
17. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab.* juni 2004;89(6):2548–56.
18. Schorr M, Dichtel LE, Gerweck AV, Valera RD, Torriani M, Miller KK, m.fl. Sex differences in body composition and association with cardiometabolic risk. *Biol Sex Differ.* december 2018;9(1):28.
19. Bander A, Murphy-Alford AJ, Owino VO, Loechl CU, Wells JC, Gluning I, m.fl. Childhood BMI and other measures of body composition as a predictor of cardiometabolic non-communicable diseases in adulthood: a systematic review. *Public Health Nutr.* februari 2023;26(2):323–50.
20. Wu Y, Li D, Vermund SH. Advantages and Limitations of the Body Mass Index (BMI) to Assess Adult Obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 10 juni 2024;21(6):757.
21. Yeh TL, Chen HH, Tsai SY, Lin CY, Liu SJ, Chien KL. The Relationship between Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 15 augusti 2019;8(8):1228.
22. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* oktober 2013;1(2):152–62.

23. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 16 september 2019;129(10):3978–89.
24. Zembic A, Eckel N, Stefan N, Baudry J, Schulze MB. An Empirically Derived Definition of Metabolically Healthy Obesity Based on Risk of Cardiovascular and Total Mortality. *JAMA Netw Open.* 07 maj 2021;4(5):e218505.
25. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 01 juni 2020;41(3):bnaa004.
26. Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, Milani RV, Ventura HO. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* maj 2023;78:2–10.
27. Amundson DE, Djurkovic S, Matwyloff GN. The Obesity Paradox. *Crit Care Clin.* oktober 2010;26(4):583–96.
28. Dramé M, Godaert L. The Obesity Paradox and Mortality in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients.* 06 april 2023;15(7):1780.
29. Bosello O, Vanzo A. Obesity paradox and aging. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes.* februari 2021;26(1):27–35.
30. Simati S, Kokkinos A, Dalamaga M, Argyrakopoulou G. Obesity Paradox: Fact or Fiction? *Curr Obes Rep.* 20 februari 2023;12(2):75–85.
31. Haslam DW, James WPT. Obesity. *The Lancet.* oktober 2005;366(9492):1197–209.
32. McGee DL. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol.* februari 2005;15(2):87–97.
33. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 02 januari 2013;309(1):71–82.
34. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, m.fl. Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 Years Old. *N Engl J Med.* 24 augusti 2006;355(8):763–78.
35. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* december 2018;6(12):944–53.

36. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, De Gonzalez AB, m.fl. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*. augusti 2016;388(10046):776–86.
37. Stessman J, Jacobs JM, Ein-Mor E, Bursztyn M. Normal Body Mass Index Rather than Obesity Predicts Greater Mortality in Elderly People: The Jerusalem Longitudinal Study. *J Am Geriatr Soc*. december 2009;57(12):2232–8.
38. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, m.fl. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab*. juni 2012;14(6):523–30.
39. The Look AHEAD Research Group. Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 01 juni 2007;30(6):1374–83.
40. Gregg EW, Gerzoff RB, Thompson TJ, Williamson DF. Trying to Lose Weight, Losing Weight, and 9-Year Mortality in Overweight U.S. Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 01 mars 2004;27(3):657–62.
41. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, m.fl. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 14 december 2023;389(24):2221–32.
42. Lee IM, Paffenbarger RS. Change in body weight and longevity. *JAMA*. 21 oktober 1992;268(15):2045–9.
43. Buch A, Marcus Y, Shefer G, Zimmet P, Stern N. Approach to Obesity in the Older Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 18 augusti 2021;106(9):2788–805.
44. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, m.fl. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: The arthritis, diet, and activity promotion trial. *Arthritis Rheum*. maj 2004;50(5):1501–10.
45. Villareal DT, Miller BV, Banks M, Fontana L, Sinacore DR, Klein S. Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. *Am J Clin Nutr*. december 2006;84(6):1317–23.
46. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 09 oktober 2008;359(15):1577–89.

47. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, m.fl. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* maj 2008;358(18):1887–98.
48. Maru S, Van Der Schouw YT, Gimbrère CH, Grobbee DE, Peeters PH. Body mass index and short-term weight change in relation to mortality in Dutch women after age 50 y. *Am J Clin Nutr.* juli 2004;80(1):231–6.
49. Haugsgjerd TR, Dierkes J, Vollset SE, Vinknes KJ, Nygård OK, Seifert R, m.fl. Association between weight change and mortality in community living older people followed for up to 14 years. The Hordaland Health Study (HUSK). *J Nutr Health Aging.* oktober 2017;21(8):909–17.
50. Kuller LH. Invited Commentary on "Prospective Study of Intentionality of Weight Loss and Mortality in Older Women: The Iowa Women's Health Study" and "Prospective Study of Intentional Weight Loss and Mortality in Overweight White Men Aged 40-64 Years". *Am J Epidemiol.* 15 mars 1999;149(6):515–6.
51. Wallace JI, Schwartz RS, LaCroix AZ, Uhlmann RF, Pearlman RA. Involuntary Weight Loss in Older Outpatients: Incidence and Clinical Significance. *J Am Geriatr Soc.* april 1995;43(4):329–37.
52. Chen C, Ye Y, Zhang Y, Pan XF, Pan A. Weight change across adulthood in relation to all cause and cause specific mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 16 oktober 2019;367:l5584.
53. Ingram DD, Mussolino ME. Weight loss from maximum body weight and mortality: the Third National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality File. *Int J Obes.* juni 2010;34(6):1044–50.
54. Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev.* juni 2009;22(1):93–108.
55. Kuller L. Weight Loss and Mortality. *Ann Intern Med.* 01 oktober 1993;119(7_Part_1):630.
56. Gaesser GA, Angadi SS. Obesity treatment: Weight loss versus increasing fitness and physical activity for reducing health risks. *iScience.* 22 oktober 2021;24(10):102995.
57. Montani JP, Viecek AK, Prévot A, Dulloo AG. Weight cycling during growth and beyond as a risk factor for later cardiovascular diseases: the 'repeated overshoot' theory. *Int J Obes.* december 2006;30(S4):S58–66.
58. Mehta T, Smith DL, Muhammad J, Casazza K. Impact of weight cycling on risk of morbidity and mortality. *Obes Rev.* november 2014;15(11):870–81.

59. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* februari 2005;8(1):19–32.
60. Shea MK, Nicklas BJ, Houston DK, Miller ME, Davis CC, Kitzman DW, m.fl. The effect of intentional weight loss on all-cause mortality in older adults: results of a randomized controlled weight-loss trial. *Am J Clin Nutr.* september 2011;94(3):839–46.
61. Shea MK, Houston DK, Nicklas BJ, Messier SP, Davis CC, Miller ME, m.fl. The Effect of Randomization to Weight Loss on Total Mortality in Older Overweight and Obese Adults: The ADAPT Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 01 maj 2010;65A(5):519–25.
62. Willis EA, Huang WY, Saint-Maurice PF, Leitzmann MF, Salerno EA, Matthews CE, m.fl. Increased frequency of intentional weight loss associated with reduced mortality: a prospective cohort analysis. *BMC Med.* 17 september 2020;18(1):248.
63. Zhu F, Wang W, Wu L, Han S, Wu X. Weight loss and all-cause mortality: A propensity score matching cohort study. *Obes Res Clin Pract.* november 2022;16(6):476–83.
64. Wijnhoven HAH, Van Zon SKR, Twisk J, Visser M. Attribution of Causes of Weight Loss and Weight Gain to 3-Year Mortality in Older Adults: Results From the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 01 oktober 2014;69(10):1236–43.
65. Shea MK, Nicklas BJ, Houston DK, Miller ME, Davis CC, Kitzman DW, m.fl. The effect of intentional weight loss on all-cause mortality in older adults: results of a randomized controlled weight-loss trial. *Am J Clin Nutr.* september 2011;94(3):839–46.
66. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, m.fl. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 mars 2021;n71.
67. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger, Jr WH, Kostis JB, m.fl. Sodium Reduction and Weight Loss in the Treatment of Hypertension in Older Persons: A Randomized Controlled Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *JAMA.* 18 mars 1998;279(11):839.
68. Miller GD, Rejeski WJ, Williamson JD, Morgan T, Sevick MA, Loeser RF, m.fl. The Arthritis, Diet and Activity Promotion Trial (ADAPT): design, rationale, and baseline results. *Control Clin Trials.* augusti 2003;24(4):462–80.
69. Kane LT, Fang T, Galetta MS, Goyal DKC, Nicholson KJ, Kepler CK, m.fl. Propensity Score Matching: A Statistical Method. *Clin Spine Surg Spine Publ.* april 2020;33(3):120–2.

70. Adams TD, Mehta TS, Davidson LE, Hunt SC. All-Cause and Cause-Specific Mortality Associated with Bariatric Surgery: A Review. *Curr Atheroscler Rep.* december 2015;17(12):74.
71. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med.* 30 augusti 2005;2(8):e124.
72. Leroy JL, Frongillo EA, Kase BE, Alonso S, Chen M, Dohoo I, m.fl. Strengthening causal inference from randomised controlled trials of complex interventions. *BMJ Glob Health.* juni 2022;7(6):e008597.
73. Poljsak B, Kovač V, Milisav I. Healthy Lifestyle Recommendations: Do the Beneficial Effects Originate from NAD+ Amount at the Cellular Level? Myers JN, redaktör. *Oxid Med Cell Longev.* 12 december 2020;2020:1–12.
74. Li Y, Pan A, Wang DD, Liu X, Dhana K, Franco OH, m.fl. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. *Circulation.* 24 juli 2018;138(4):345–55.
75. Socialstyrelsen. Statistik över uttag av läkemedel med semaglutid. [Internet]. Socialstyrelsen; 2024 sep s. 10. Tillgänglig vid: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2024-4-9012.pdf>
76. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, m.fl. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 18 mars 2021;384(11):989–1002.
77. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, m.fl. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* mars 2021;397(10278):971–84.
78. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, m.fl. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 13 april 2021;325(14):1403.
79. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, m.fl. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 13 april 2021;325(14):1414.
80. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, m.fl. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* oktober 2022;28(10):2083–91.

81. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, m.fl. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 11 januari 2022;327(2):138.
82. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, m.fl. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 21 juli 2022;387(3):205–16.
83. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, m.fl. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*. november 2023;29(11):2909–18.
84. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, m.fl. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 02 januari 2024;331(1):38.
85. Alhalel N, Schueller SM, O'Brien MJ. Association of changes in mental health with weight loss during intensive lifestyle intervention: does the timing matter? *Obes Sci Pract*. april 2018;4(2):153–8.
86. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. september 2020;45(S1):43–60.
87. Moiz A, Levett JY, Filion KB, Peri K, Reynier P, Eisenberg MJ. Long-Term Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for Weight Loss in Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol*. juli 2024;222:121–30.
88. Pinto LC, Falcetta MR, Rados DV, Leitão CB, Gross JL. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep*. 20 februari 2019;9(1):2375.
89. Insatser för att bromsa ökningen av övervikt och fetma hos barn [Internet]. Folkhälsomyndigheten; 2023 maj. Tillgänglig vid: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/mat-fysisk-aktivitet-overvikt-och-fetma/overvikt-och-fetma/riktlinjer-och-rekommendationer-for-overvikt-och-fetma/insatser-for-att-bromsa-okningen-av-overvikt-och-fetma-hos-barn/>
90. Ohlsson C, Bygdell M, Sondén A, Rosengren A, Kindblom JM. Association between excessive BMI increase during puberty and risk of cardiovascular mortality in adult men: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. december 2016;4(12):1017–24.
91. Céline J, Ohlsson C, Bygdell M, Nethander M, Kindblom JM. Childhood Body Mass Index Is Associated with Risk of Adult Colon Cancer in Men:

- An Association Modulated by Pubertal Change in Body Mass Index. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 01 maj 2019;28(5):974–9.
92. Celind J, Ohlsson C, Bygdell M, Martikainen J, Lewerin C, Kindblom JM. Childhood body mass index is associated with the risk of adult hematologic malignancies in men—The best Gothenburg cohort. *Int J Cancer.* november 2020;147(9):2355–62.
 93. Célin J, Bygdell M, Martikainen J, Ohlsson C, Kindblom JM. Childhood overweight and risk of obesity-related adult cancer in men. *Cancer Commun.* juni 2022;42(6):576–9.
 94. Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, Shea MK, Houston DK, Kitzman DW, m.fl. Intentional Weight Loss and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Wu WCH, redaktör. *PLOS ONE.* 20 mars 2015;10(3):e0121993.
 95. Rueda-Clausen CF, Ogunleye AA, Sharma AM. Health Benefits of Long-Term Weight-Loss Maintenance. *Annu Rev Nutr.* 17 juli 2015;35(1):475–516.
 96. Brown RE, Kuk JL. Consequences of obesity and weight loss: a devil’s advocate position. *Obes Rev.* januari 2015;16(1):77–87.
 97. Yannakoulia M, Mamalaki E, Poulimeneas D. Intentional weight loss and mortality in middle-aged and older adults: A narrative review. *Maturitas.* november 2022;165:100–3.
 98. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, m.fl. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 14 november 2017;j4849.
 99. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, m.fl. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 02 juli 2015;373(1):11–22.
 100. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, m.fl. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet.* november 2009;374(9701):1606–16.
 101. Baillot A, Romain AJ, Boisvert-Vigneault K, Audet M, Baillargeon JP, Dionne IJ, m.fl. Effects of Lifestyle Interventions That Include a Physical Activity Component in Class II and III Obese Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. Kaser S, redaktör. *PLOS ONE.* 01 april 2015;10(4):e0119017.
 102. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, m.fl. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity.* juni 2020;28(6):1050–61.

103. Le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, m.fl. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity*. januari 2023;31(1):96–110.
104. Jackson SE, Wardle J, Johnson F, Finer N, Beeken RJ. The impact of a health professional recommendation on weight loss attempts in overweight and obese British adults: a cross-sectional analysis. *BMJ Open*. november 2013;3(11):e003693.
105. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection Bias and Information Bias in Clinical Research. *Nephron Clin Pract*. 21 april 2010;115(2):c94–9.

Bilaga 1.

Exkluderade metaanalyser

“Intentional Weight Loss and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials”. Stephen B. Kritchevsky et al. (94) Denna exkluderades då den endast analyserade två artiklar *“The effect of intentional weight loss on all-cause mortality in older adults: results of a randomized controlled weight-loss trial 1–3”* M Kyla Shea et al. (65) samt *“The effect of randomization to Weight Loss on total Mortality in older overweight and obese Adults: the ADAPt study*. M. Kyla Shea et al.” (61) som bägge redan fanns med i sökresultatet och hade redan inkluderats i studien. Dessa två artiklar var de enda i denna metaanalys som hade mortalitet som end point.

“Health Benefits of Long-Term Weight-Loss Maintenance” av Christian F Rueda-Clausen et al. (95) exkluderades. En artikel av Shea et al. (65) som redan kommit med i sökningen och inkluderats i studien var den enda i metaanalysen som hänvisades till i avseendet frivillig viktninskning och mortalitet. Metaanalysen exkluderades således och originalartikeln (65) inkluderades.

“Intentional weight loss in older adults useful or wasting disease generating strategy?” Darmon, Patrice et al. valdes bort. Även denna hänvisade till artiklarna (61,65) ovan, som redan inkluderats.

“Obesity treatment: Weight loss versus increasing fitness and physical activity for reducing health risks” av Glenn A. Gaesser et al. (56) exkluderades då den likt de ovanstående reviewartiklarna baserade sina data avseende viljemässig viktninskning och mortalitet på den metaanalys som tas upp i bakgrunden, *“A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk”* av Harrington et al. (54).

"Approach to Obesity in the Older Population", Buch et al. (43) exkluderades pga att den i frågan om koppling mellan avsiktlig viktninskning och mortalitet hänvisade till en annan reviewartikel *"Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis"* av Flegal et al. (33), som i sin tur inte ämnade undersöka kopplingen mellan viktninskning och mortalitet, utan endast vikt och mortalitet.

"Consequences of obesity and weight loss: a devil's advocate position. 2015. Kanada." R.E Brown et al. (96) togs bort, då den i stycket där man diskuterade viktninskning hos metabolt friska individer endast hänvisade till studier som redan inkluderats i artikeln *"A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk"* av M. Harrington et al. (54) som hänvisas till i inledningen och som delvis ligger som grund för denna kartläggande litteraturöversikt. Dessa artiklar var publicerade innan år 2009 och redan refererade till via Harringtons metaanalys i bakgrunden.

"Intentional weight loss and mortality in middle-aged and older adults: A narrative review", av Yannakouli et al. (97) valdes bort. Artikeln lästes igenom i sin helhet och de studier (13 st) som hänvisas till i artikeln valdes antingen bort då de inte uppfyllde kravet på publikation efter år 2009 (8 st), eller så hade de redan inkluderats i studien (65).

"Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis" av Chenhan et al. (98) exkluderades. Denna kunde endast hänvisa till reviewartikeln *"Intentional Weight Loss and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials"* av Stephen B. Kritchevsky et al (94) i frågan huruvida frivillig viktninskning kan minska mortaliteten, vilken i sin tur baserar sina resultat på de redan inkluderade artiklarna av Shea et al. (61,65) enligt ovan.

Bilaga 2

Genomgång av studier bakom GLP-1-analogerna och obesitas

År 2023 kom en stor randomiserad, kontrollerad, dubbelblindad studie avseende Semaglutid (41), där man undersökte effekten av behandling på patienter med obesitas utan diabetes mellitus typ 2 och kopplingen till hjärt-kärlhändelser eller död. Studiens titel: *“Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes”* inger tron om att man undersökt kopplingen mellan hjärt-kärlhändelser hos individer med endast obesitas. I själva verket undersöktes deltagare med redan minst en etablerad kardiovaskulär sjukdom (tidigare hjärtinfarkt (67%), stroke (18%), perifer artärsjukdom eller flera i kombination (ca 8%). Resultatet visade på en signifikant minskad mortalitet i kardiovaskulära händelser hos denna grupp jämfört med placebo under en uppföljningstid om cirka 40 månader (3,5 år) (41). Att individer med obesitas och etablerad hjärt-kärlsjukdom har en minskad mortalitetsrisk med hjälp av detta preparat är således visat, men inga evidens finns för att detta även gäller individer med enbart mild obesitas utan etablerad hjärt-kärlsjukdom eller diabetes mellitus typ 2.

Studierna STEP 1-5 samt STEP 8 (76–84) sponsrade av läkemedelsföretaget Novo Nordisk, utgör underlaget för godkännandet av Semaglutid som obesitasbehandling (6) och studierna SURMOUNT 1 samt SURMOUNT 3-4 (82–84), sponsrade av läkemedelsbolaget Eli Lilly utgör underlaget bakom Tirzepatids godkännande (6). I samtliga av dessa nio studier var ett av de främsta inklusionskriterierna BMI > 30 kg/m². Dock noteras att medel-BMI hos deltagarna var betydligt högre. I åtta av de nio studierna, (STEP 2 (77) undantagen, där medel-BMI var 35,5 kg/m², den av STEP-studierna där man undersökte effekten hos patienter med diagnosticerad diabetes mellitus typ 2), var medel-BMI mellan 37,9-38,7 kg/m² och >50-60% av deltagarna hade BMI >35 kg/m² vid start (76–84).

Studiernas baslinjedata presenteras uppdelat på BMI-subgrupper (25-29,9, 30-34,9, 35-39,9, >40 kg/m²), där ovanstående framgår.

I resultaten presenteras dock alla deltagare i interventionsgruppen som en enda stor grupp, där det presenteras hur stor procentandel, hur många kilo och hur många BMI-steg den totala gruppen minskat i vikt (76–84). Detsamma gäller de studier som ligger bakom Liraglutid, Saxenda, där likadant upplägg och fördelning av BMI ses (99,100).

Undersöker man en grupp individer med generellt högre vikt och BMI, kommer resultaten visa en mer påtaglig viktninskningseffekt (101). Att med det dra slutsatsen att den effekten är generaliserbar över hela gruppen med obesitas, inkluderande de med mild obesitas, bör man vara försiktig med. Varför man inte har presenterat resultatet för de olika subgrupperna av BMI är oklart. Tilläggas bör även att alla deltagare, i samtliga studier, under hela studietiden, erhöll en initial lågkaloridiet under flertalet veckor, kontinuerlig livsstilsintervention av dietist eller kvalificerad sjukvårdspersonal med fokus på hälsosam balanserad kost, ett kaloriunderskott om 500 kcal/ dag och minst 150 min träning i veckan med hjälp av coachning (102,103). Läkemedlen är således inte studerade i viktninskande syfte utan sådana kombinerade insatser, vilka i sin tur har en bevisad påverkan på resultatet (104).

Potentiellt är det så att studier undersökande viktninskning i olika subkategorier av obesitas är på gång och att det ännu gått för kort tid för att kunna göra en utvärdering avseende mortalitet kopplat till behandling med GLP-1-analoger hos individer med endast obesitas. Dock har man i den studerade populationen med viktninskning och redan etablerad kardiovaskulär sjukdom enligt ovan dragit slutsatser kring mortalitet och då har den studien endast pågått i cirka 3,5 år (41).

Både Eli Lilly och Novo Nordisk har således använt ett inklusionskriterium i samtliga ovan nämnda studier (76–84), där den absolut största subgruppen av obesa individer, de med mild obesitas (9) och således även den potentiellt största marknaden för läkemedlen inkluderats. Studiedesignen är dock sådan att denna grupp utgör en klar minoritet av deltagarna (76–84).

Detta är problematiskt då urvalet inte blir representativt för den studerade gruppen och utgör risk för så kallad selektionsbias (105). Baserat på sin studiedesign och sina resultat har man fått sina läkemedel godkända på indikation obesitas, BMI >30 kg/m² utan krav på någon komorbiditet (6), när den grupp man i själva verket studerat ligger betydligt högre i BMI än så (76–84). För att ta reda på hur urvalet gjorts behöver man läsa helt separata dokument (102,103), då detta inte framgår i de respektive studierna. Flertalet inklusions- och exklusionskriterier omnämns i dessa dokument, men inget om hur man valt ut deltagarna eller hur randomiseringsprocessen gått till (102,103).

