

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Antaget: 24. oktober 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Nissen S, Nielsen G. Unges livsstil og dagligdag 2002 – aldersforskelle i sundhedsvaner og trivsel. København: Kræftens bekæmpelse og Sundhedsstyrelsen, 2004.
2. Ringgaard LW, Nissen SB, Nielsen GA. Unges livsstil og dagligdag 2003. København: Kræftens bekæmpelse og Sundhedsstyrelsen, 2005.
3. Pearson S, Olsen LW, Hansen B et al. Stigning i overvægt og fedme blandt københavnske skolebørn i perioden 1947-2003. Ugeskr Læger 2005;167:158-62.
4. Koopman RJ, Mainous AG 3rd, Diaz VA et al. Changes in age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus in the United States, 1988 to 2000. Ann Fam Med 2005;3:60-3.
5. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. N Engl J Med 2005;352:1138-45.
6. Heitmann BL, Richelsen B, Hansen GL et al. Overvægt og fedme. Befolkningens sundhed set i relation til den øgede forekomst af fedme i Danmark – grundlag for en forebyggelsesindsats. København: Sundhedsstyrelsen, 1999.
7. Matthiessen J, Rasmussen LB, Andersen LB et al. Kost og fysisk aktivitet – fælles aktører i sygdomsforebyggelsen. Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri, Fødevaredirektoratet, 2003.
8. Bjørn Richelsen, Astrup A, Hansen GL et al. Den danske fedmeepidemi – oplæg til en forebyggelsesindsats. København: Ernæringsrådet, 2002.
9. Oplæg til en national handlingsplan vedrørende svær overvægt. Forslag til løsninger og perspektiver. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.
10. IOTF laying a foundation for child obesity prevention database. IASO Obesity Newsletter, 2004:6.

Hvorfor bliver vægttab så hyppigt fulgt af vægtstigning?

Basalt biologisk respons som mulig årsagsforklaring

Professor Bjørn Richelsen & læge Niels Vrang

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Endokrinologisk Afdeling C, og
Rheoscience A/S, Basic Research, Rødovre

Resume

Behandling af fedme medfører relativt begrænsede vægttab (5-10%) og store vanskeligheder ved at bibeholde vægttabet. Årsagerne til disse typiske forløb er multifaktorielle og omfatter både psykologiske og basalfysiologiske mekanismer. I denne oversigtsartikel gennemgås resultater fra dyremodeller og mennesker, der klart viser betydningen af de kraftfulde fysiologiske forsvarsmekanismer, der iværksættes under vægttab. Vægttab udløser en kraftig stimulation af appetitten og et langvarigt fald i både hvilestoffskiftet og den aktivitetsinducerede energiomsætning. Disse energikonserverende mekanismer gør det vanskeligt at opretholde et vægttab, selv om vilje og motivation er til stede.

I løbet af de seneste årtier har den omsiggribende fedmeepidemi fået godt tag i danskerne og har nu nået et niveau, hvor hele det danske sundhedssystem sættes under pres. Selv om markante ændringer i livsstil uægteligt spiller en stor rolle i denne udvikling, er der stadig mange facetter omkring den længerevarende fysiologiske regulering af kropsvægten – og måske særligt vægttab – der forekommer paradoksale.

Næsten alle, der lider af fedme (*body mass index* (BMI) \geq 30 kg/m² svarende til mere end ca. 20 kg over idealvægten), ønsker at veje mindre. Samtidig viser den ene undersøgelse efter

den anden, at personer, der lider af fedme, i intensiv farmakologisk og adfærdsmæssig terapi kun evner at tabe gennemsnitligt 5-10% af deres kropsvægt i løbet af 6-12 måneder og kun formår at bibeholde en rimelig grad af vægttabet, hvis terapien fortsætter.

Spørgsmålet er, hvorfor det er så svært at tabe fedtet, når de fleste så gerne vil det, og når det ligefrem udgør en alvorlig sundhedsrisiko – og hvorfor er det lige så svært for en mand på 150 kg (med 70 kg overflødig fedt) at tabe 10% af sin kropsvægt som for en mand på 90 kg (med kun 10 kg overflødig fedt).

I litteraturen diskuteres det, om disse paradokser skyldes mere grundlæggende biologiske processer, eller om »presset« til at vende tilbage til de gamle, uhensigtsmæssige vaner er det vigtigste. Måske er de to forklaringsmodeller i virkeligheden ikke i modsætning til hinanden, for hvad bestemmer i sidste instans vores valg? I denne oversigtsartikel gennemgås baggrunden for den biologiske forklaringsmodel.

Metode

To grundartikler om det biologiske respons ved vægttab fra *Maclean et al* [1] og *Rosenbaum et al* [2] og referencer heri har været den primære indfaldsvinkel for denne artikel. Dette er suppleret med søgning i PubMed med søgeordene: *obesity, weight loss, weight regain, compensation, energy restriction, metabolic efficiency, leptin og appetite regulation*. Vedrørende vægttabstudier er der i PubMed søgt på: *obesity, treatment, weight loss, life style intervention, pharmacotherapy, orlistat, sibutramine, meta-analysis og review*.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Hvad opnås der ved intensive vægttabsinterventioner?

Der foreligger flere metaanalyser over effekten i randomiserede vægttabsstudier, hvor vægttab er opnået ved livsstilsændringer (hypokalorisk diæt plus øget aktivitet) med eller uden supplerende farmakologisk behandling. Kun vægttab, der kan opretholdes i et år og længere, synes at være relateret til positive helbredseffekter [3].

Det generelle billede fra de store veldeignede studier, der sædvanligvis omfatter samtale med en diætist eller anden fagperson hver 14. dag under interventionen, viser, at maksimale vægttab opnås efter ca. seks måneders intervention. Fra seks måneder til ca. 12 måneder kan vægten holdes nogenlunde stabil. Hvis interventionen herefter fortsættes, ses der en langsom vægtstigning; men hvis interventionen slutter efter et år, kommer der sædvanligvis en hurtig vægtstigning. Dette typiske vægttabsforløb er stort set uafhængigt af, hvordan vægttabet er induceret. Fra metaanalyserne viser konventionel vægttabsbehandling i de bedste serier vægttab på 5-8% (dvs. 5-8 kg med en udgangsvægt på 100 kg) efter et års intervention. Ved supplerende farmakologisk behandling med orlistat ses der et ekstra vægttab på gennemsnitlig 2,75 kg efter et år, og ved supplerende behandling med sibutramin ses der et gennemsnitligt ekstra vægttab på 4,3 kg efter et år [4, 5].

Konklusionen på disse studier – mest afhængig af hyppigheden og længden af opfølgningen samt af, om der benyttes supplerende farmakologisk behandling – viser, at der enten ikke opnås noget vægttab eller i de bedste farmakologiske undersøgelser et vægttab på 5-10%, der kan opretholdes i op til 1-2 år. Der er dog stadig det problem, at ved længere tids opfølgning vil langt de fleste af dem, der initialt har tabt sig, veje det samme eller mere end udgangsvægten.

Biologisk respons på vægttab

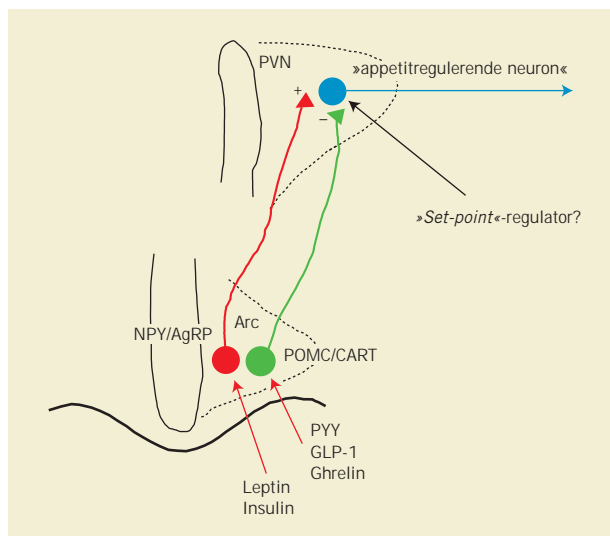
Nedenfor gennemgås nogle af de fysiologiske »forsvarsmekanismer«, der formodes at ligge til grund for den relativt beskedne succes med behandlingen af fedme.

Appetitregulering

Mange års forskning inden for appetit- og kropsvægtsregulering har fastslået betydningen af hjernen i opretholdelsen af energibalance. I dag ved vi, at hypothalamus er hovedansvarlig for opretholdelse af energihomøostase både ved at regulere måltid til måltid- og dag til dag-variation i energiindtagelse samt den længerevarende kontrol med energibalancen (primært lagring af triglycerid i fedtcellerne) og dermed kropsvægten. Denne kontrol udøver hypothalamus ved at integrere: 1) hormonelle og neuronale signaler fra mave-tarm-systemet aktiveret før, under og efter fødeindtagelse, 2) hormonelle signaler, der afspejler fedtdepoternes størrelse (leptin og insulin), og 3) neurale forbindelser fra forhjernen (primært de motivationelle og hedoniske aspekter af fødeindtagelse, f.eks. fødens smag, sammensætning og struktur) og hjerne-stammen (homøostatisk signaler fra mave-tarm-kanalen).

Vores forståelse af de fysiologiske mekanismer, der aktiveres i hjernen under diæt og vægttab, er blevet markant udvidet igennem de ti år, der er gået siden det fedtcellederivede hormon leptin blev opdaget [6]. Leptin secernerer fra fedtceller og cirkulerer i blodbanen i mængder, der afspejler fedtcellernes indhold af triglycerid [7, 8]. Flere grupper af nerveceller i hypothalamus udtrykker leptinreceptorer og er fundet at respondere på ændringer i blodets leptinniveau (Figur 1). Oprindeligt blev leptin primært opfattet som et mæthedshormon, men det spiller også en vigtig rolle i adaptationen til faste. Under faste sker der et hurtigt fald i blodets leptinniveau, hvilket fører til ændringer i transmitterfrigørelsen i det hypothalamiske kredsløb, der regulerer endokrine, autonome og adfærdsmæssige aspekter af fødeindtagelse (Figur 1). Leptinfaldet fører til en nettofavorisering af anabolske processer: øget appetit, nedsat frigivelse af thyroideahormon og nedsat hvile-energistofskifte. Efter fødeindtagelse, hvor leptinspejlet igen stiger, skifter aktiviteten til fordel for de katabolske processer. I langt de fleste dyrearter og hos mennesker fungerer disse regulerbare mekanismer upåklageligt, således at energiindtaget over en længere periode modsvarer energiforbruget, og kroppens energidepoter holdes relativt konstante (Figur 2).

Under visse fysiologiske omstændigheder kan energidepoternes størrelse op- eller nedjusteres (Figur 2). De mest ty-



Figur 1. Hormoner fra fordøjelseskanaalen og fedtvævet giver besked om metabolisk status til nerveceller i hypothalamus (nucleus arcuatus, Arc). Korttidsvirkende sult-(ghrelin) og mæthedssignaler (PYY og GLP-1) og langtidsvirkende mæthedshormoner (leptin og insulin) virker via to grupper af nerveceller i Arc. Under faste aktiveres neuropeptid Y (NPY) *agouti-related peptide* (AgRP)-neuronerne, der har overvejende anabolske effekter. Frigivelse af disse neurotransmittere aktiverer nerveceller i den paraventrikulære hypothalamiske kerne (PVN), der fører til stimulation af appetitten og sænker stofskiftet. Gruppen af nerveceller i Arc, der udtrykker proopiomelanokortin (POMC) og *cocaine-amphetamine-regulated transcript* (CART), aktiveres efter fødeindtagelse og har altovervejende katabolske effekter, der hæmmer fødeindtagelse og øger stofskiftet. Andre områder i hypothalamus indeholder nerveceller, der kunne ændre på de »appetitregulerende neuroners« følsomhed for de anabolske og katabolske neurotransmittere og på den måde drive kropsvægten opad eller nedad. Lokalisering og eksistens af en sådan *set-point*-regulator i hypothalamus diskuteres stadig.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

delige eksempler herpå er de årstidsvariationer, der ses i overvintrende og migrerende dyrearter. Hos alle pattedyr inklusive mennesket ses denne opjustering af kropsvægtens *set-point* eller fikspunkt - hos kvinden under graviditeten. Størrelsen af energidepoterne kan altså aktivt ændres for at tilpasse organismen til ændrede metaboliske forhold. Denne form for regulering omkring et justerbart *set-point* er blevet kaldt for reostase (en reostat er en termostat med et justerbart *set-point* [9] (Figur 2).

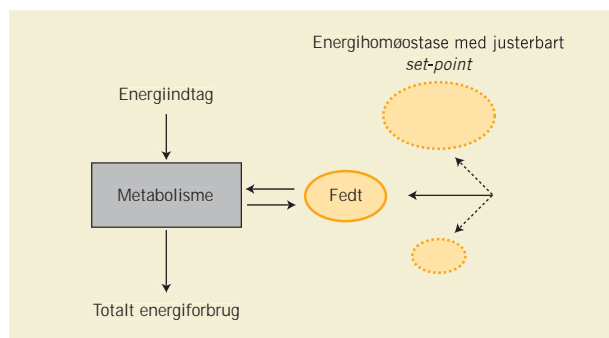
Desværre tyder meget på, at det menneskelige *set-point* nemmere driver opad end nedad. Fra et evolutionært synspunkt er dette ikke uventet. Den genetiske selektion har igennem tusinder af år med begrænsede føderesurser favoriseret individer med god evne til at optage og gemme kalorier. Specielt har sult og vægttab været en trussel, hvorfor eksistensen af biologiske mekanismer, der hurtigt skal hjælpe med at sætte vægten op, når det er muligt, heller ikke er overraskende. Den evolutionært relativt hurtigt indsatte velstand har pludselig synliggjort disse evner i form af den omsiggribende fedmeepidemi, der har vist sig at være svært behandlelig.

Som anført tyder næsten alle forskningsresultater fra både studier med mennesker og dyremodeller af fedme hos mennesker på, at kroppen og hjernen meget hurtigt adapterer sig til en stigende kropsvægt - således at kropsvægtens *set-point* driver opad i takt med vægtstigningen.

Hvorfor virker for eksempel de stigende leptinniveauer så ikke vægtreducerende? Meget peger på, at leptin primært fungerer som et sultsignal ved lave koncentrationer og ikke som en decideret mæthedsfaktor ved høje koncentrationer. Dyr og mennesker uden leptin eller leptinreceptor overspiser, og hos dem udvikles der en ekstrem form for overvægt, fordi hjernen opfatter kroppens energidepoter som helt udtømte. Målinger af leptin hos overvægtige viser samstemmende forhøjede niveauer helt i overensstemmelse med den øgede fedtmasse. Dette har ført til teorien om udviklingen af leptinresistens hos overvægtige (som insulinresistens hos type 2-diabetikeren), men spørgsmålet er, om den manglende effekt af høje cirkulerende niveauer af leptin ikke i virkeligheden skyldes, at hormonet var tiltænkt rollen som forsvarer for under- og ikke overernæring.

Alt tyder desværre på, at når *set-point* har indstillet sig på et højere niveau, vil hjernen uanset fedtvævetts masse opfatte et vægttab som en trussel mod energireserverne og igangsætte de ovennævnte anabolske processer: øget appetit og nedsat stofskifte.

Hos mennesker, hvor fødeindtagelse i stor udstrækning påvirkes af psykologiske faktorer og motivationsfaktorer, kan det være vanskeligt at dokumentere eksistensen af et konstant appetitstimulerende pres fra hypotalamiske neuronale forbindelser under og efter et vægttab. Nyere studier foretaget på rotter har kastet nyt lys over den relative betydning af appetit og stofskifte i forbindelse med vægtstigning efter et påført vægttab[1]. Undersøgelsen blev foretaget med den diætindu-



Figur 2. Simpel model for energibalancen. Under »ligevægt« holdes størrelsen af energidepoterne (primært fedtmassen) relativt konstante. I visse fysiologiske situationer (mest tydeligt hos mennesket under graviditet) kan kropsvægtens fikspunkt flyttes opad eller nedad. Energihomøostase med et justerbart fikspunkt er blevet kaldt for energireostase.

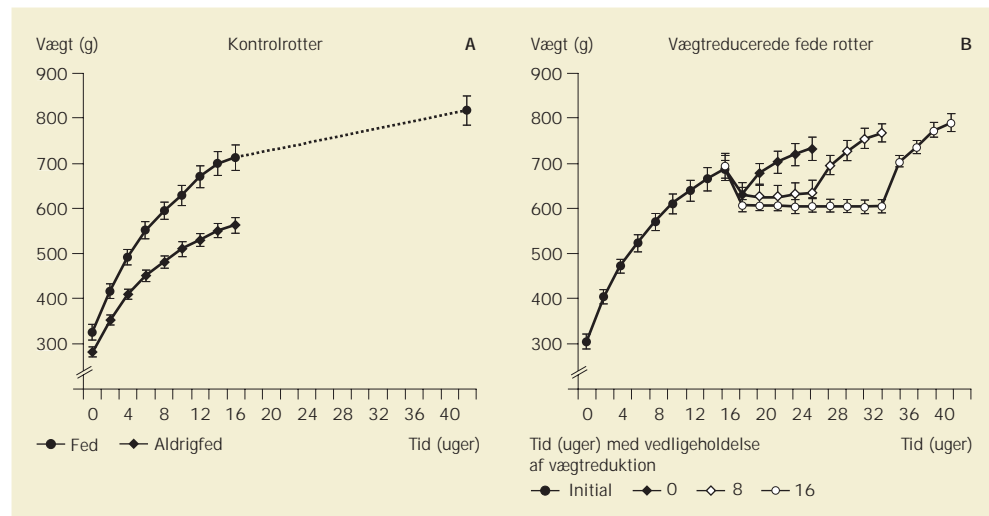
cerede fede rotter (DIO-rotter), der - ligesom mange mennesker - bliver overvægtig på en energitæt og fedtholdig diæt [10]. *MacLean et al* [1] undersøgte energistofskiftet og fødeindtagelsen i DIO-rotter før under og efter en vægtreduktion, der varede fra 0 uger til 16 uger (Figur 3). Både under energirestriktionen og i den efterfølgende otte ugers ad libitum-fodring fik rotterne kun tilbudt almindelig diæt med lavt fedtindhold. På trods af dette overspiste rotterne efter ophørt diæt i de følgende 1-2 uger og vendte hurtigt tilbage til udgangsvægtkurven (Figur 3). Hastigheden og størrelsen af den efterfølgende vægtøgning steg med længden af vægtreduktionsperioden. Den hurtige vægtstigning efter fri tilgang til mad skyldtes både et øget kalorieindtag og et nedsat hvilestofskifte [1]. Faldet i hvilestofskiftet indtrådte straks efter påført vægtreduktion og forblev på samme lave niveau (også efter korrektion for fald i kropsvægten) uanset længden af vægtreduktionen. Hvis man sammenholder rotters middellevetid (ca. to år) med menneskets (ca. 70 år), svarer vægtreduktionsperioden på 16 uger hos rotter til ca. ti år hos mennesker.

Resultaterne fra forsøgene med DIO-rotten tyder altså på, at kropsvægtens fikspunkt ikke kan flyttes i nedadgående retning, og at den øgede appetit og nedsatte forbrænding under vægtreduktion ikke aftager med tiden.

Resultaterne af en række undersøgelser tyder på, at man ser de samme ændringer i stofskiftet under kronisk vægtreduktion hos mennesker som hos rotter. Således viser adskillige studier med mennesker [11-13], men ikke alle [14], at vægtreduktion fører til ændringer i stofskiftet, der ikke kan forklares ud fra vægttabet alene. Elegante forsøg på testpersoner har vist, at der under et vedligeholdt vægttab sker en dramatisk sænkning af hvilestofskiftet og samtidig en kraftig forøgelse af musklernes arbejds effektivitet, dvs. en nedsat forbrænding også under motion, hvilket må skyldes en mere effektiv kobling mellem forbrændingen og adenosintrifosfat (ATP)-produktionen [2, 11]. En af forklaringerne på musklernes øgede arbejds effektivitet er muligvis det vægttabsinducerede fald i thyroideahormon [15]. Faldet i thyroideahormon fører til æn-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 3. A. Vægtkurveforløbet i diætinducerede fede (DIO) rotter holdt på energitæt diæt (fed) og på almindelig rottetdiæt (aldrig-fed). **B.** Kropsvægtsforløbet hos DIO-rotter, der blev vægtreduceret i henholdsvis 0, 8 og 16 uger og efterfølgende fik fri adgang til foder igen. Det ses, at uanset længden af vægtreduktionsperioden søger kropsvægten hurtigt tilbage til vægtkurveforløbet for fede rotter (A), som tegn på eksistensen af et fikspunkt for kropsvægten (fra [1] med tilladelse).



dringer i aktiviteten af bestemte typer af muskelfibre, der kan være med til at forklare den øgede arbejds effektivitet [16]. Dette fald i hvilestofskiftet og fald i energiforbruget under muskelarbejde synes at være en adaptiv mekanisme, der holder sig ganske længe [15].

En mere omdiskuteret årsagsforklaring til den høje recidiv-frekvens hos vægtreducerede mennesker er betydningen af fedtcellernes størrelse og antal. Mennesket har evnen til at danne nye fedtceller fra fibroblastlignende celler i fedtvævet gennem hele livet. Det er gentagne gange vist, at fedtcellerne kun kan opnå en vis størrelse. Ved fortsat positiv energibalance dannes der derfor nye fedtceller, så ved den svære overvægt vil der altid være en relativ fedtcellehyperplasi (øget fedtcelleantal) [17]. Ved de førnævnte vægttab på 5-10% reduceres fedtmassen ved, at triglyceridindholdet i cellerne reduceres, men der er ikke noget, der tyder på, at antallet af fedtceller mindskes. Ifølge fedtcellehypotesen vil fedtcellerne »forsvare« et vist niveau af indhold af triglycerid på samme måde, som hjernen vil forsvare en vis kropstørrelse [18]. Hvis man har fået anlagt mange fedtceller, vil vægttabets størrelse og bibeholdelse af vægttabet dermed formentligt blive vanskeligere. Hvad der medierer fedtcellernes energiforsvarsmekanisme er dog ukendt.

Diskussion

Aktiveringen af de beskrevne vægttabshæmmende mekanismer synes at være ret uafhængig af, hvorledes vægttabet induceres (diæt, motion og farmakoterapi), men udløses af den hypokaloriske tilstand og af selve vægttabet. Som beskrevet kan det hos mennesker være vanskeligt at adskille betydningen af appetitten og reduktion af stofskiftet. Derudover kommer de psykologiske og motiverende faktorer, der påvirker evnen til at opnå og bibeholde et vægttab. Betydningen af disse faktorer er uvis, men det er overraskende, at vægttab-vægtstigning hos mennesker stort set følger det samme mønster, som ses i

dyremodeller, og da sociale faktorer og motivationsfaktorer ikke spiller den store rolle for vægtstigningen efter et vægttab blandt rotterne, må det antages, at disse faktorer hos de fleste mennesker faktisk bliver undertrykt af det mere basale biologiske respons.

Vores viden om de forskellige fysiologiske mekanismer, der kan modvirke vægttab uafhængigt af personens udgangsvægt, understreger vigtigheden af, at der sættes fokus på at forebygge fedmen, før den er udviklet, da den som anført hurtigere bliver en mere kronisk tilstand end de fleste forestiller sig. Når først fedmen er udviklet, er det vigtigt at opstille realistiske planer for størrelsen af det vægttab, man skal stile imod. I de bedste interventionsundersøgelser kan der opnås 5-10% vægttab i 1-2 år med gode helbreds effekter, hvilket - med vores viden om de modregulerende faktorer - må være de mål, der kan sættes for en succesfuld vægttabsbehandling, selv om det naturligvis ikke har så meget med normalvægt at gøre.

Spørgsmålet er, om der kan udvikles behandlingsmetoder, hvormed et større vægttab kan opnås og bibeholdes over længere tid.. En oplagt mulighed er naturligvis at udvikle mere optimale farmakologiske behandlingsprincipper, der for eksempel kan gå ind og modvirke nogle af de uhensigtsmæssige fysiologiske reaktioner på vægttab - eller måske endda ændre på hjernens fikspunkt. For at det skal kunne lade sig gøre, kræver det imidlertid, at vi til fulde forstår de(n) mekanisme(r), der ligger bag hjernens plasticitet og den konstant opadgående menneskelige kropsvægt.

Alternativt bør den konventionelle livsstilsintervention være langt mere intensiv og langvarig, formentlig livslang, for vedvarende at fremme de motiverende impulser på bekostning af de biologiske. Ud fra hypotesen om at det lave stofskifte spiller en rolle for vægtstigningen efter vægttab ville intensiv fysisk aktivitet teoretisk også kunne være af betydning i forbindelse med vedligeholdelse af vægttab. Om dette er reelle muligheder er endnu uvist.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Korrespondance: *Bjorn Richelsen*, Endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: bjoern.richelsen@as.aaa.dk

Antaget: 19. september 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- MacLean PS, Higgins JA, Johnson GC et al. Enhanced metabolic efficiency contributes to weight regain after weight loss in obesity-prone rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R1306-R1315.
- Rosenbaum M, Vandenborne K, Goldsmith R et al. Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency in human subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R183-R192.
- FDA. Guidance for clinical evaluation of weight control drugs. Rockville MD: FDA 1996.
- Avenell A, Brown TJ, McGee MA et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? *J Hum Nutr Diet* 2004;17:317-35.
- Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1437-46.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- Frederich RC, Hamann A, Anderson S et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995;1:1311-4.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61.
- Mrosovsky N. Rheostasis: The physiology of change. Oxford: Oxford University Press, 1990.
- Levin BE, Keeseey RE. Defense of differing body weight set points in diet-induced obese and resistant rats. *Am J Physiol* 1998;274:R412-R419.
- Weigle DS, Sande KJ, Iverius PH et al. Weight loss leads to a marked decrease in nonresting energy expenditure in ambulatory human subjects. *Metabolism* 1988;37:930-6.
- Elliot DL, Goldberg L, Kuehl KS et al. Sustained depression of the resting metabolic rate after massive weight loss. *Am J Clin Nutr* 1989;49:93-6.
- Astrup A, Gotzsche PC, van de Werken K et al. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1117-22.
- Das SK, Roberts SB, McCrory MA et al. Long-term changes in energy expenditure and body composition after massive weight loss induced by gastric bypass surgery. *Am J Clin Nutr* 2003;78:22-30.
- Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E et al. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1421-32.
- Kulkarni RN, Shetty PS. Net mechanical efficiency during stepping in chronically energy-deficient human subjects. *Ann Hum Biol* 1992;19:421-5.
- Van Harmelen V, Skurk T, Rohrig K et al. Effect of BMI and age on adipose tissue cellularity and differentiation capacity in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:889-95.
- Bjorntorp P, Carlgren G, Isaksson B et al. Effect of an energy-reduced dietary regimen in relation to adipose tissue cellularity in obese women. *Am J Clin Nutr* 1975;28:445-52.

Medikamentel behandling af fedme

Overlæge Ole Lander Svendsen, overlæge Søren Toubro, overlæge Leif Breum, læge Jens Meldgaard Bruun & professor Arne V. Astrup

H:S Bispebjerg Hospital, Endokrinologisk Sektion, Intern Medicinsk Klinik I,
H:S Hvidovre Hospital, Ernæringskonsulenterne, Afdeling 225, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, Frederiksberg, Institut for Human Ernæring, Roskilde Amts Sygehus Køge, Medicinsk Afdeling M, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

Resume

Dokumentation fra længerevarende randomiserede kliniske undersøgelser (RCT) for klinisk betydende vægttab på 3-5 kg og acceptable bivirkninger findes for sibutramin (Reductil) og orlistat (Xenical), hvorfor disse kan anvendes til behandling af fedme i op til hhv. et år og fire år. Dette synes også at gælde for rimonabant (Acomplia), som forventes godkendt i 2005/2006. Indtil der foreligger RCT med morbiditets- og mortalitetsdata, eksisterer der ingen absolutte indikationer for anvendelse af lægemidler til behandling af fedme.

I denne oversigtsartikel gennemgås medikamentel behandling af fedme, dels registrerede lægemidler, dels lægemidler, der skønnes at have potentiale til at blive registreret inden for

nogle år. Der vil desuden være en kort omtale af andre udvalgte lægemidler.

Metode

Forfatterens tidligere artikler [1-5], nyere internationale meta-analyser og oversigtsartikler [6-11], et Cochrane-review [12] samt en PubMed-søgning pr. maj 2005 efter randomiserede kliniske placebokontrollerede undersøgelser (RCT) af farmakologisk behandling af overvægt og fedme ligger til grund for denne oversigtsartikel.

Registrerede lægemidler

Aktuelt er orlistat, sibutramin og amfepramon godkendt af Lægemiddelstyrelsen i Danmark til behandling af fedme (*body mass index* (BMI) >30 kg/m²) eller overvægt med komplikationer (BMI >27 kg/m²) [13].

Orlistat

Orlistat (Xenical) virker lokalt i gastro-intestinal-kanalen, hvor det medfører en specifik hæmning af gastro- og pancreaslipaserne og dermed hæmmer spaltning af triglycerid. Derved fremkaldes en grad af fedtmalabsorption. 120 mg orlistat indtages i en kapsel til de tre hovedmåltider [13]. For at nedsætte bivirkningerne anbefales samtidig en hypokalorisk, fedtbe-grænset diæt (<30% af energiindtagelse svarende til ca. 70 g fedt ved en diæt på 8,4 MJ/dag).