

Reduceret risiko for diabetes og kardiovaskulær sygdom efter fedmekirurgi

Ida Kirstine Bull Rasmussen¹, Søren Sandager Petersen², Jacob Juel³, Morten Rix Hansen^{4,5}, Niels Holmark Andersen⁶ & Manan Pareek^{2,7,8}

STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- 2) Endokrinologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 3) Plastikkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 4) Klinisk Farmakologi og Farmaci, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet
- 5) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital
- 6) Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 7) Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center, Harvard Medical School
- 8) Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus

Ugeskr Læger
2018;180:V10170782

På verdensplan er forekomsten af svær overvægt (fedme), defineret som et *body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m², mere end fordoblet siden 1975 [1]. I Danmark lider 14% af den voksne befolkning af svær overvægt [2]. Tilstanden er en kendt risikofaktor for udvikling af type 2-diabetes [3], og det er derfor ikke overraskende, at prævalensen af type 2-diabetes ligeledes er stigende [4]. Den ugunstige udvikling medfører en tiltagende øget risiko for kardiovaskulær sygdom [5]. Fedmekirurgi kan inducere vægttab, remission af type 2-diabetes og potentielt set også remission af kardiovaskulære tilstande. Hensigten med denne artikel er at give læseren et overblik over den nyeste evidensbaserede viden om effekten af fedmekirurgi på diabetes og kardiovaskulære tilstande samt gennemgå de seneste retningslinjer og potentielt nye indikationer for fedmekirurgi.

FEDMEKIRURGI

Kirurgiske procedurer, som kan inducere et vægttab, betegnes bariatrisk kirurgi (fedmekirurgi). Da formålet med behandlingen ofte er at bedre den metaboliske risikoprofil, anvendes begrebet metabolisk kirurgi i tiltagende grad [6]. Teknikkerne kan inddeles i restriktive indgreb og restriktive plus malabsorptive indgreb [7]. De oftest anvendte indgreb er *adjustable gastric banding* (AGB), *sleeve-gastrektomi* (SG), *Roux-en-Y-gastrisk bypass* (RYGB) og biliopancreatisk diversion med duodenal *switch* (BPDDS) [6]. I Danmark anvendes der stort set kun RYGB og SG [8].

Fedmekirurgi er den mest effektive behandling til at sikre et betydende og blivende vægttab [9]. Dette blev bl.a. illustreret af en metaanalyse af 11 randomiserede kontrollerede studier med 796 patienter med svær overvægt, hvor fedmekirurgi medførte et gennemsnitligt 26 kg større vægttab end ikkekirurgisk behandling ($p < 0,001$) [9]. Den vægtreducerende og metaboliske virkning er mest udtalt ved BPDDS efterfulgt af RYGB, SG og AGB [10].

TYPE 2-DIABETES

I metaanalysen af *Gloy et al* rapporterede forfatterne om en signifikant højere remissionsrate af type 2-diabetes hos patienter, der blev behandlet med fedmekirurgi, end hos patienter, der fik ikkekirurgisk behandling (relativ risiko (RR): 22,1; 95% konfidens-interval (KI), 3,2-154,3; $p = 0,002$) [9]. Tilsvarende fandt man i en metaanalyse af 11 randomiserede kontrollerede studier med patienter med type 2-diabetes et signifikant større fald i koncentrationen af glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) i gruppen af patienter, der blev kirurgisk behandlet, end i gruppen, der fik ikkekirurgisk behandling (RR: 1,14%; 95% KI: 0,71-1,57; $p < 0,001$) [11]. De hidtil udførte randomiserede studier med patienter med type 2-diabetes er opsummeret i **Tabel 1**. En væsentlig begrænsning ved disse studier har været den relativt korte opfølgingsvarighed på maksimalt to år. I to randomiserede studier har man dog for nylig rapporteret femårsdata (**Tabel 2**) [12, 13]. I studiet af *Mingrone et al* indgik 60 patienter, der havde type 2-diabetes, BMI ≥ 35 kg/m² og blev randomiseret til enten medicinsk behandling, RYGB eller BPD (uden duodenal *switch*) [12]. Efter fem år havde 50% af patienterne i den kirurgiske gruppe (37% i RYGB-gruppen og 63% i BPD-gruppen) fortsat diabetesremission, defineret som fasteplasmaglukoseniveau $\leq 5,6$ mmol/l og HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ uden medicinsk behandling. Ingen patienter i den ikkekirurgiske gruppe havde diabetesremission, hvilket også var tilfældet efter to års opfølgning (samlet χ^2 -test: $p < 0,001$).

I STAMPEDE-studiet af *Schauer et al*, det hidtil største randomiserede fedmekirurgistudie med patienter med type 2-diabetes, blev 150 personer med BMI på 27-43 kg/m² randomiseret til enten medicinsk behand-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Omkring 14% af den voksne danske befolkning lider af svær overvægt, defineret som et *body mass index* ≥ 30 kg/m².
- ▶ Svær overvægt er en kendt risikofaktor for type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom.
- ▶ Elleve randomiserede kontrollerede studier, heraf to med langtidsopfølgning (fem år), har vist, at fedmekirurgi effektivt kan forbedre den glykæmiske kontrol og sågar inducere sygdomsremission hos patienter med type 2-diabetes.
- ▶ Kohortestudier med langtidsopfølgning har endvidere vist en reduktion i risikoen for kardiovaskulær sygdom og dødeligheden.
- ▶ Grundet stigende kardiometabolisk byrde på verdensplan må man forvente, at fedmekirurgi vil få en betydningsfuld rolle i håndteringen deraf.

ling, RYGB eller SG [13]. Efter fem år var forekomsten af diabetesremission, defineret som $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ uden medicinsk behandling 31% hos de RYGB-behandlede, 23% hos de SG-behandlede og 0% hos de

medicinsk behandlede patienter ($p = 0,003$ for RYGB versus medicinsk behandling, $p = 0,002$ for SG versus medicinsk behandling og $p = 0,43$ for RYGB versus SG). Anvendelsen af medicinsk behandling i begge

TABEL 1

Oversigt over de hidtil udførte randomiserede kontrollerede studier af fedmekirurgi versus ikkekirurgi til patienter med type 2-diabetes. For hvert studie er anført registreringsnr., typen af intervention og kontrol, antal inkluderede, opfølgningstiden i den primære rapport, procentuel remission af type 2-diabetes baseret på studiespecifikke kriterier, inklusionskriteriet for HbA_{1c} , middel- HbA_{1c} ved og efter inklusion samt differencen i middel- HbA_{1c} mellem intervention og kontrol.

Reference Studieregistrering ^a	Intervention	Kontrol-behandling	Patienter, n	Primær opfølgningstid	Diabetesremission: intervention vs. kontrol, %; signifikans	HbA_{1c} ved inklusion: kriterium, middelværdi, %	HbA_{1c} ved primær opfølgning: difference, middelværdi, %
Dixon et al ACTRN 012605000159651	AGB	Konventionel	60	2 år	73 vs. 13; $p < 0,001$	- Kontrol 7,6 AGB 7,8	Difference -1,4 Kontrol 7,2 AGB 6,0
Schauer et al NCT00432809	RYGB el. SG	Intensiv medicinsk	150	1 år	RYGB 42 vs. SG 27 vs. medicinsk 12 RYGB vs. medicinsk; $p = 0,002$ SG vs. medicinsk; $p = 0,008$ RYGB vs. SG; $p = 0,59$	$> 7,0$ Kontrol 8,9 RYGB 9,3 SG 9,5	Difference: RYGB vs. kontrol -1,5 SG vs. kontrol -1,5 Kontrol 7,5 RYG: 6,4 SG 6,6
Mingrone et al NCT00888836	RYGB el. BPD	Medicinsk	60	2 år	RYGB 75 vs. BPD 95 vs. medicinsk 0 RYGB vs. medicinsk; $p < 0,001$ BPD vs. medicinsk; $p < 0,001$	$\geq 7,0$ Kontrol 8,5 RYGB 8,6 BPD 8,9	Difference: RYGB vs. kontrol -1,4 BPD vs. kontrol -3,1 Kontrol 7,7 RYGB 6,4 BPD 5,0
Ikramuddin et al NCT00641251	RYGB	Intensiv medicinsk	120	1 år	49 vs. 19	$\geq 8,0$ Kontrol 9,6 RYGB 9,6	Difference -1,5 Kontrol 7,8 RYGB 6,3
Liang et al NCT01435980	RYGB	Standard med/uden exenatid	108	1 år	RYGB 90 vs. standard 0 vs. exenatid 0	$> 7,0$ Standard 10,9 Exenatid 10,5 RYGB 10,5	Difference: RYGB vs. standard 1,7 RYGB vs. exenatid 1,1 Standard 8,1 Exenatid 7,1 RYGB 6,0
Wentworth et al ACTRN 12609000286246	AGB	Tværsektoriel diabetes	51	2 år	52 vs. 8; $p = 0,001$	- Kontrol 7,2 AGB 6,9	Difference -0,9 Kontrol 7,3 AGB 6,1
Courcoulas et al NCT01047735	RYGB el. AGB	Intensiv livsstil + vægttab	69	1 år	RYGB 17 vs. AGB 23 vs. livsstil 0 RYGB vs. livsstil; $p = 0,11$ AGB vs. livsstil; $p = 0,02$ RYGB vs. AGB; $p = 0,72$	- Kontrol 7,0 RYGB 8,7 AGB 7,9	Difference: RYGB vs. kontrol -2,1 AGB vs. kontrol -0,9 Kontrol 6,9 RYGB 6,5 AGB 6,9
Halperin et al NCT01073020	RYGB	Intensiv medicinsk diabetes og vægttab	38	1 år	58 vs. 16; $p = 0,03$	$\geq 6,5$ Kontrol 8,8 RYGB 8,2	Difference -2,0 Kontrol 8,8 RYGB 6,2
Parikh et al NCT01423877	RYGB, SG el. AGB	Intensiv medicinsk vægttab	57	6 mdr.	65 vs. 0; $p < 0,001$	- Kontrol 7,7 Intervention 7,4	Difference -1,3 Kontrol 7,8 Intervention 6,2
Ding et al NCT01073020	AGB	Intensiv medicinsk diabetes + vægttab	45	1 år	33 vs. 23; $p = 0,46$	$\geq 6,5$ Kontrol 8,1 AGB 8,4	Difference -0,3 Kontrol 7,2 AGB 7,2
Cummings et al NCT01295229	RYGB	Intensiv livsstil + medicinsk	43	1 år	60 vs. 6; $p = 0,002$	- Kontrol 7,3 RYGB 7,7	Difference -0,9 Kontrol 6,9 RYGB 6,4

AGB = *adjustable* gastrisk banding; BPD = biliopankreatisk diversion; HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin; RYGB = Roux-en-Y-gastrisk bypass; SG = sleeve-gastrektomi.

a) Kontakt forfatterne for yderligere information.

disse studier var mindre hos dem, der var blevet behandlet med kirurgi, end hos kontrolpersonerne.

Fundene understøttes desuden af resultaterne af det store svenske kohortestudie, SOS, hvor man inkluderede mænd med BMI ≥ 34 kg/m² og kvinder med BMI ≥ 38 kg/m² [14]. Efter 15 år var diabetesremissionen 30% i kirurgigruppen mod 7% i kontrolgruppen ($p < 0,001$), hvilket skal ses i lyset af remissionsrater på hhv. 72% og 16% efter to år.

KARDIOVASKULÆRE RISIKOFAKTORER

Den stigende interesse for at undersøge relationen mellem fedmekirurgi og kardiovaskulær risiko skyldes den velbeskrevne sammenhæng mellem overvægt, type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom [15]. *Vest et al* gennemgik i en systematisk oversigtsartikel i alt 73 studier (19.543 patienter), hvor man havde undersøgt den kardiovaskulære risikoprofil hos patienter, som blev behandlet med fedmekirurgi [16]. Ved en middelopfølgningstid på knap fem år sås der signifikant bedret glykæmisk kontrol og remission af diabetes hos 73%, hyperlipidæmi hos 65% og hypertension hos 63%. I de beskrevne randomiserede studier fandt man også positive effekter på flere kardiovaskulære risikofaktorer [12, 13]. Både *Mingrone et al* [12] og *Schauer et al* [13] fandt en bedring i lipidprofilen ved en eller flere af de kirurgiske teknikker, mens *Schauer et al* rapporterede om et signifikant fald i urin-albumin/kreatinin-ratioen efter SG.

KARDIOVASKULÆRE TILSTANDE

I en metaanalyse af fire observationelle studier fandt *Kwok et al* en signifikant reduceret risiko for kardiovaskulære hændelser (odds ratio (OR): 0,54; 95% KI: 0,41-0,70), for myokardieinfarkt (OR: 0,46; 95% KI: 0,30-0,69) og for apopleksi (OR: 0,49; 95% KI: 0,32-0,75) i fedmekirurgigruppen versus kontrolgruppen [17].

Af de inkluderede studier havde SOS den længste medianopfølgningstid på 15 år [18]. Risikoen for det kombinerede endepunkt, myokardieinfarkt og apo-

pleksi, var signifikant mindre hos patienter, som blev kirurgisk behandlet, end hos patienter, der ikke blev kirurgisk behandlet (justeret *hazard ratio* (HR): 0,67; 95% KI: 0,54-0,83; $p < 0,001$). Den kardiovaskulære mortalitet var ligeledes mindsket (justeret HR: 0,47; 95% KI: 0,29-0,76; $p = 0,002$). Tillige fandt man en reduktion i kardiovaskulære hændelser som koronar, cerebrovaskulær og perifer arteriesygdom (justeret HR: 0,68; 95% KI: 0,54-0,85; $p = 0,001$) og i mikrovaskulære komplikationer som øjensygdom, nyresygdom og nervesygdom (justeret HR: 0,44; 95% KI: 0,34-0,56; $p < 0,001$) efter 18 års medianopfølgning hos patienter, som havde type 2-diabetes ved inklusion [14].

Øvrige kardiovaskulære tilstande, på hvilke fedmekirurgi synes at have en positiv virkning, er atrieflimren (HR: 0,71; 95% KI: 0,60-0,83; $p < 0,001$) og hjertesvigt (HR: 0,54; 95% KI: 0,36-0,82) [19, 20].

MORTALITET

SOS-investigatorene har ligeledes påvist en reduktion i total mortalitet ved en middelopfølgningstid på 11 år (justeret HR: 0,71; 95% KI: 0,54-0,92; $p = 0,01$). Fundet er blevet bekræftet i flere metaanalyser, hvor man har påvist en mortalitetsreduktion på omkring 50% [17, 21].

KOMPLIKATIONER

På verdensplan hører de fedmekirurgiske indgreb til de hyppigst udførte operative procedurer i mave-tarmkanalen og regnes for at være lavrisikoindgreb [6]. Risikoen har desuden været faldende bl.a. grundet stigende erfaring i og anvendelse af laparoskopiske teknikker [22, 23].

Amerikanske data har vist en stabil mortalitetsrisiko under indlæggelse på omkring 0,1% [24]. *Buchwald et al* påviste i en metaanalyse med 84.931 patienter en 30-dagesmortalitet på 0,28% [25]. Risikoen var højere for BPDDS end for de øvrige operationstyper, og højere for åbne indgreb end for laparoskopiske indgreb. De

TABEL 2

Procentisk diabetesremission ved langtidsopfølgning efter fedmekirurgi i to randomiserede kontrollerede studier [12, 13].

Reference Behandling	Diabetesremission ved opfølgning, %			Remissionskriterier
	efter 2 år	efter 3 år	efter 5 år	
<i>Mingrone et al</i> , 2015 [12] RYGB	75	-	37	Fasteplasmaglukosekoncentration $\leq 5,6$ mmol/l + HbA _{1c} -niveau $\leq 6,5\%$ uden medicinsk behandling
Anden kirurgi end RYGB: biliopankreatisk diversion	95	-	63	
Medicinsk behandling	0	-	0	
<i>Schauer et al</i> , 2017 [13] RYGB	-	46	31	HbA _{1c} -niveau $\leq 6,5\%$ uden medicinsk behandling
Anden kirurgi end RYGB: sleeve-gastrektomi	-	29	23	
Medicinsk behandling	-	0	0	

HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin; RYGB = Roux-en-Y-gastrisk bypass.

TABEL 3

	Dagligt tilskud	Kommentar
B ₁ -vitamin	≥ 12 mg	Optimalt 50 mg
B ₁₂ -vitamin	Oralt/sublingvalt 350-500 µg	Subkutant/intramuskulært 1.000 µg månedligt eller intranasalt, titreret til normal serumkoncentration
Folinsyre	400-800 µg	800-1.000 µg til kvinder i den fødedygtige alder
Jern	≥ 18 mg	45-60 mg efter RYGB, SG eller BPDDS og til menstruerende kvinder
Calcium	1.200-1.500 mg	1.800-2.400 mg efter BPDDS
D-vitamin	3.000 IU	Serum-D-25-hydroxyvitamin titreret til >30 ng/ml
A-vitamin	5.000 IU	5.000-10.000 IU efter RYGB eller SG, 10.000 IU efter BPDDS
E-vitamin	15 mg	-
K-vitamin	90-120 µg	300 µg efter BPDDS
Zink	8-11 mg	8-22 mg efter RYGB, 16-22 mg efter BPDDS
Kobber	1 mg	2 mg efter RYGB eller BPDDS

Vitamin- og mineraltilskud efter fedmekirurgi [27, 28]^a.

BPDDS = biliopankreatisk diversion med duodenal *switch*; IU = internationale units; RYGB = *Roux-en-Y*-gastrisk bypass; SG = *sleeve*-gastrektomi.

a) Fraset calcium, B₁₂-vitamin og D-vitamin kan manglerne typisk korrigeres vha. 2 multivitamin-tabletter dagl.

hyppigste dødsårsager er venøs tromboembolisme efterfulgt af øvrige kardiopulmonale hændelser og gastrointestinal lækage [26]. Øvrige perioperative komplikationer er bl.a. intern herniering, infektion og blødning.

Langtidskomplikationer i form af mangeltilstande skyldes typisk en kombination af inadækvat indtagelse og malabsorption, hvilket kan føre til anæmi og osteoporose [27, 28]. Vitaminer og mineraler, der bør indgå i det postoperative tilskud, er opsummeret i **Tabel 3**.

INDIKATIONER OG PROCEDUREVALG

Sundhedsstyrelsen har i 2017 udgivet en opdateret National Klinisk Retningslinje for Fedmekirurgi [8]. I denne anbefales det, at fedmekirurgisk vurdering skal tilbydes patienter med BMI > 40 kg/m², uanset om de har fedmerelaterede sygdomme, og patienter, der har BMI > 35 kg/m² og fedmerelaterede sygdomme, herunder type 2-diabetes, infertilitet, knæ- eller hofteledsartrose, søvnapnø eller svært regulerbar hypertension. Der skal forinden uden effekt være forsøgt traditionel livsstilsintervention. Som ved anden kirurgi afvejes fordele og risici, og potentielle kontraindikationer er bl.a. tidligere større operation i den øvre mave-tarm-kanal, svær psykiatrisk lidelse, misbrug og alvorlig komorbiditet, som påvirker den operative risiko. Generelt prioriteres RYGB frem for SG. Patienterne bør følges i hospitalsregi i op til to år og derefter årligt hos egen læge.

De danske retningslinjer afviger på enkelte punkter fra de internationale og amerikanske retningslinjer. I Danmark frarådes rutinemæssig anvendelse af fedmekirurgi til patienter med svær overvægt og nonalkoholisk leversygdom (steatohepatitis og leverfibrose), da det vurderes, at evidensen herfor er utilstrækkelig [8]. I øvrige retningslinjer anbefaler man dog generelt operation hos denne patientkategori [10, 27, 29]. Endvi-

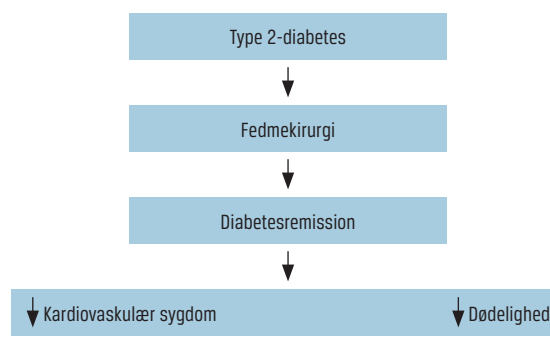
dere foreslår American Diabetes Association, at fedmekirurgi kan overvejes hos patienter, som har BMI på 30-34,9 kg/m² og svært kontrollerbar type 2-diabetes, og at man kan overveje at sænke BMI-tærsklerne med 2,5 kg/m² hos personer af asiatisk herkomst. Der gives ikke klare anbefalinger for procedurevalg, som bør individualiseres under hensyntagen til lokal ekspertise og det faktum, at større virkning også følges af større bivirkningsrisiko.

PERSPEKTIVER

Fedmekirurgi er den mest effektive metode til skabelse af et stort og blivende vægttab. Tillige er indgrebene mere effektive end medicinsk behandling og livsstilsintervention til sikring af glykæmisk kontrol, diabetesremission og muligvis også til at bedre den kardiovaskulære risikoprofil (**Figur 1**). Langtidsdata fra randomiserede studier er sparsomme, men overbevisende. Randomiserede data fra studier med kardiova-

FIGUR 1

Oversigt over potentielle effekter af fedmekirurgi hos patienter med type 2-diabetes.



skulære endepunkter og mortalitet er dog ønskværdige.

Et interessant diskussionspunkt er BMI-tærsklerne. I STAMPEDE var den gavnlige glykæmiske effekt uafhængig af, om patienternes udgangs-BMI var over eller under 35 kg/m² [12]. I tillæg fandt *Wentworth et al* en gavnlige effekt af fedmekirurgi hos patienter med type 2-diabetes og moderat overvægt (BMI 25-30 kg/m²) [30]. Dette var på trods af, at man i studiet anvendte AGB, der synes at være den mindst virkningsfulde fedmekirurgiteknik. Det er derfor ikke utænkeligt, at man i fremtiden vil sænke BMI-grænserne og eventuelt individualisere behandlingen på baggrund af flere patientparametre frem for primært at fokusere på rigide BMI-grænser. Hos enkelte patienter recidiverer type 2-diabetes trods opnåelse af fuld remission postoperativt. Når det sker, er tilstanden dog typisk mildere og mere kontrollerbar end den præoperative diabetes. Behandlingen af disse patienter undersøges p.t. i CARAT-studiet (NCT02912455). Slutteligt ønskes flere randomiserede studier, hvor man sammenligner de forskellige typer af indgreb.

KONKLUSION

Svær overvægt er et tiltagende sundhedsproblem på globalt plan. Flere randomiserede kontrollerede studier med langtidsopfølgning har vist, at fedmekirurgi effektivt kan forbedre den glykæmiske kontrol, herunder fremkalde remission af type 2-diabetes. Observatoriske studier har i tillæg vist en overbevisende positiv effekt på kardiovaskulær risiko og mortalitet. Grundet stigende kardiometabolisk byrde på verdensplan må man forvente, at fedmekirurgi vil få en betydningsfuld rolle i behandlingen af disse lidelser.

SUMMARY

Ida Kirstine Bull Rasmussen, Søren Sandager Petersen, Jacob Juel, Morten Rix Hansen, Niels Holmark Andersen & Manan Pareek:

Reduced risk of diabetes and cardiovascular disease after bariatric surgery
Ugeskr Læger 2018;180:V10170782

The worldwide incidence of obesity, defined as a BMI \geq 30 kg/m², has more than doubled during the past four decades. Bariatric/metabolic surgery provides the largest and most sustainable degree of weight loss. This review briefly summarises the emerging randomised evidence of the superiority of these procedures over conventional treatment, in achieving glycaemic control and inducing remission in patients with type 2 diabetes as well as the observational evidence suggesting improvements in the long-term risks of cardiovascular outcomes and mortality.

KORRESPONDANCE: Manan Pareek. E-mail: mananpareek@dadlnet.dk

ANTAGET: 22. februar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. juni 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13-27.
2. Danskernes Sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2013. Sundhedsstyrelsen, 2014.
3. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
4. Jensen HR, Thygesen LC, Davidsen M. Sygdomsudviklingen i Danmark fremskrevet til 2030. KOL og type 2-diabetes. Syddansk Universitet, Statens Institut for Folkesundhed, 2017.
5. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322:882-9.
6. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013;23:427-36.
7. Klein M, Rosenberg J, Gögenur I. Fedmekirurgi er mere effektiv end medicinsk behandling til opnåelse af remission af type 2-diabetes. *Ugeskr Læger* 2013;175:1029-32.
8. National Klinisk Retningslinje for Fedmekirurgi 2017. Sundhedsstyrelsen, 2017.
9. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5934.
10. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016;39:861-77.
11. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S et al. Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:902-11.
12. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:964-73.
13. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:641-51.
14. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297-304.
15. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1683-701.
16. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart* 2012;98:1763-77.
17. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;173:20-8.
18. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65.
19. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M et al. Bariatric surgery and the risk of new-onset atrial fibrillation in Swedish obese subjects. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2497-504.
20. Sundstrom J, Bruze G, Ottosson J et al. Weight loss and heart failure: a nationwide study of gastric bypass surgery versus intensive lifestyle treatment. *Circulation* 2017;135:1577-85.
21. Zhou X, Yu J, Li L et al. Effects of bariatric surgery on mortality, cardiovascular events, and cancer outcomes in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2016;26:2590-601.
22. Sekhar N, Torquati A, Youssef Y et al. A comparison of 399 open and 568 laparoscopic gastric bypasses performed during a 4-year period. *Surg Endosc* 2007;21:665-8.
23. Agaba EA, Shamseddeen H, Gentles CV et al. Laparoscopic vs open gastric bypass in the management of morbid obesity: a 7-year retrospective study of 1,364 patients from a single center. *Obes Surg* 2008;18:1359-63.
24. Khan S, Rock K, Baskara A et al. Trends in bariatric surgery from 2008 to 2012. *Am J Surg* 2016;211:1041-6.
25. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2007;142:621-35.
26. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361:445-54.
27. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(suppl 1):S1-S27.

28. Parrott J, Frank L, Rabena R et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient 2016 update: micronutrients. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:727-41.
29. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl 1):S57-S63.
30. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:545-52.