

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V04220243

Systematisk væggtabsbehandling

Nils Bruun Jørgensen & Carsten Dirksen

Lungemedicinsk og Endokrinologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger 2022;184:V04220243

HOVEDBUDSKABER

- Tidligere er væggtabsbehandling blevet betragtet som kompleks og effekten tvivlsom.
- Nyere studier har vist, at behandling med kost, medicin og/eller kirurgi kan medføre betydelige væggtab med klare gevinster for patienters helbred også på længere sigt.
- Adgangen til offentlig væggtabsbehandling er fortsat begrænset.

Overvægt udvikles typisk over mange år, og ætiologien er multifaktoriel i et komplekst samspil mellem gener, sociale og familiemæssige forhold, interkurrent sygdom og strukturelle samfundsmæssige forhold. Det er derfor ikke overraskende, at forebyggelse og behandling af overvægt er vanskelig og i store træk har slået fejl over de seneste årtier, hvor der har været en markant stigning i forekomsten af svær overvægt (BMI > 30 kg/m²) [1]. Dette er bekymrende, da stigende overvægt øger risikoen for udvikling af en række alvorlige kroniske sygdomme som type 2-diabetes (T2D), søvnapnø, iskæmisk hjerte-kar-sygdom, visse kræftsygdomme og død [2, 3]. Imidlertid har resultater fra den bariatriske kirurgi, og inden for de senere år også fra en række studier baseret på intensive diætetiske metoder og nyere lægemidler, givet anledning til fornyet optimisme i behandlingen af overvægt. Formålet med denne artikel er derfor at give et kort overblik over denne udvikling og beskrive en systematisk tilgang til udredningen og behandlingen af personer med overvægt.

FORMÅLET MED BEHANDLING AF OVERVÆGT

Historisk har behandling af overvægt været en kilde til frustration hos både patienter og behandlere, hvilket hænger sammen med, at behandlingssvigt forekommer hyppigt [4]. Uoverensstemmelse mellem patienternes og behandlerens væggtabsmål kan også være kilde til konflikt, og det er derfor vigtigt, at behandlingsmål drøftes med patienterne forud for behandlingsstart. Mange patienter har fokus på væggtabets størrelse, bedring af den fysiske funktionsevne og en reduktion af risikoen for overvægtsrelaterede følgesygdomme. For behandleren står særligt en reduktion i sygdomsbyrden ofte centralt, og i nogle tilfælde knyttes anbefalingen af væggtab direkte til behandlingen af en specifik tilstand (f.eks. ved artrose i underekstremiteterne, hjerte-kar-sygdom, infertilitet og T2D). En systematisk kortlægning af overvægtsrelaterede risikofaktorer og sygdomme samt patientens motivation for væggtab vil ofte være et godt udgangspunkt for fastlæggelse af behandlingsmål og muliggøre en individualiseret tilgang til væggtabsbehandling.

Størrelse og varighed er af stor betydning for de afledte effekter af et væggtab. Tidligere var målsætningen 5% væggtab, men i nyere studier, hvor f.eks. normalisering af blodsukkeret uden medicinsk behandling hos patienter med T2D er tæt forbundet med graden af væggtab efter både kostomlægning og overvægtskirurgi [5, 6],

ses det, at særligt vægttab > 10% er forbundet med en høj sandsynlighed for diabetesremission og også fører til markant bedring af andre følgesygdomme og helbredsrelateret livskvalitet [7]. Effekten af vægttab på død og alvorlige kardiovaskulære hændelser har længe været omdiskuteret. Det skyldes ikke mindst det negative resultat af Look AHEAD-studiet, hvor > 5.000 personer med BMI ~ 35 kg/m² og T2D blev fulgt i knap ti år efter at være blevet randomiseret til enten vanlig diabetesbehandling eller en intensiv livsstilsintervention, der inkluderede en målsætning om at opnå og vedligeholde et \geq 7% vægttab [8]. En post hoc-analyse af Look AHEAD viste dog, at > 10% vægttab inden for det første år faktisk var forbundet med en 21% risikoreduktion for alvorlige kardiovaskulære hændelser [9], og tilsvarende har man i observationelle studier påvist en markant bedret overlevelse efter overvægtskirurgi [10, 11]. Inden for de kommende år ventes også resultaterne af SELECT-studiet, hvor man undersøger effekten af langvarig farmakologisk vægttabsbehandling på kardiovaskulære endepunkter og død hos patienter med svær overvægt og høj kardiovaskulær risiko [12].

UDREDNING FØR VÆGTTABSBEHANDLING

Før en vægttabsbehandling må man overveje, om der er eventuelle underliggende årsager til overvægten. Selvom der hos langt de fleste patienter ikke vil kunne findes en enkeltstående forklaring, er det alligevel vigtigt, da eventuelle reversible faktorer, som i hvert fald delvist kan bidrage til udviklingen af overvægt, vil kunne korrigeres. Således kan man vha. en grundig anamnese, objektiv undersøgelse og biokemisk screening identificere lægemidler, som disponerer til overvægt, endokrinologiske forstyrrelser, psykiatrisk sygdom eller søvnproblemer (Tabel 1) og kræver videre udredning. Binge eating disorder (BED) forekommer hyppigere hos patienter med svær overvægt (8%) end i baggrundsbefolkningen (4%) og er karakteriseret ved gentagne overspisninger, men i modsætningen til bulimi kompenseres disse ikke af efterfølgende provokeret opkastning [13]. Overspisningerne er præget af kontroltab og fortsætter i nogle tilfælde på trods af mæthed eller et fysisk ubehag og foregår ofte i smug. Behandlingen af BED er psykoterapeutisk, og i behandlingen søger man at undgå samtidigt vægttab [13]. Når spiseforstyrrelsen er stabiliseret, kan overvægtsbehandling være relevant. Hvis der forsøges overvægtsbehandling, uden at den underliggende spiseforstyrrelse adresseres, er risikoen for behandlingssvigt stor og kan bidrage til en kronificering af spiseforstyrrelsen [13]. Mistanke om BED bør lede til specialiseret udredning. Selvom dette ikke aktuelt udbydes rutinemæssigt i offentligt regi, pågår der i nogle regioner projekter, som tilbyder udredning og behandling, og der er en forventning om en større udbredelse af behandlingstilbud fremadrettet.

TABEL 1 Disponerende faktorer til svær overvægt.

Faktorer	Eksempler
Lægemidler	Antidepressiva, antipsykotika, glukokortikoider, insulin
Endokrinologiske forstyrrelser	Cushings syndrom, hypogonadisme, væksthormonmangel
Psykiatrisk sygdom	Depression og angst
Søvnforstyrrelser	Søvnapnø
Spiseforstyrrelser	Binge eating disorder

Et andet vigtigt element i udredningen af personer med svær overvægt forud for vægttabsbehandling er at afklare forekomsten af overvægtsrelaterede følgesygdomme. Foruden at styrke indikationen for vægttab og vejlede til fastsættelse af individuelle vægttabsmål bør påvisning af følgesygdomme eller væsentlige risikofaktorer have den helt konkrete vægttabsafhængige konsekvens, at man iværksætter anden risikoreducerende behandling (i form af f.eks. antihypertensiva, antidiabetika og statiner mv.). Påvisning af T2D vil eksempelvis muliggøre klausuleret tilskud til behandling med glukagonlignende peptid (GLP)-1-analoger, som foruden at være effektive antidiabetika har en betydelig vægtreducerende effekt (se nedenfor). Endelig er tilstedeværelse af en eller flere specifikke følgesygdomme som udgangspunkt et krav for henvisning til tilbud om overvægtskirurgi (for kriterier se **Tabel 2**).

TABEL 2 Indikationer for farmakologisk vægttabsbehandling og væsentligste bivirkninger ved de forskellige behandlinger.

Indikationer for behandling

BMI \geq 30 kg/m² eller BMI \geq 27 kg/m² (> 28 kg/m² ved orlistat-behandling) med associerede risikofaktorer hvor der ikke er opnået tilfredsstillende vægttab efter 3-6 mdr.s nonfarmakologisk behandling

Indholdsstof: hyppigste bivirkninger^a

Orlistat:

Abdominalsmerter, fækal inkontinens, fedtet afføring, flatulens, hyppig eller tynd afføring, olielignende småsivning fra rectum

Kan påvirke optagelse af fedtopløselige vitaminer og lægemidler

Bupropion/naltrexon:

Kvalme, obstipation, opkastning

Hovedpine, angst og tremor

Naltrexon er en opioidantagonist og behandlingen er derfor ikke forenelig med morfikakrævende smerter

Liraglutid:

Diarré, kvalme, obstipation, opkastning

Abdominalsmerter, galdesten, flatulens, gastritis, gastroøsofageal refluks, meteorisme, mundtørhed, smagsforstyrrelser

Pulsstigning kan være problematisk ved eksisterende hjertesvigt

a) Se [14] for udtømmende liste.

HVOR LANGT KAN MAN NÅ MED KOST, MEDICIN OG KIRURGI

Vægttabsbehandling spænder meget bredt, men gennemgås her med udgangspunkt i nyere studier, hvor metoderne er evalueret efter højeste videnskabelige standard.

Lavkalorisk måltidserstatning

Lavkalorisk måltidserstatning, hvor al kost i en periode på typisk 6-12 uger udskiftes med erstatningsprodukter (pulverkur), har været genstand for skiftende holdninger gennem flere årtier, men vinder stigende indpas efter ikke mindst to lovende studier fra England. DROPLET-studiet indebar randomisering af 278 personer med BMI \geq 30 kg/m² til enten vanlige vægttabstilbud eller et tilbud baseret på otte ugers lavkalorisk måltidserstatning (810 kcal/dag) efterfulgt af fire ugers overgang til sund kaloriereduceret almindelig kost suppleret med kun en enkel måltidserstatning dagligt i de efterfølgende tre måneder. Indledningsvist var forsøgsdeltagerne i ugentlig kontakt med behandlerne, men i sidste halvdel af interventionsperioden var de kun i kontakt en gang om

måneden. Ca. 80% gennemførte studiet i interventionsgruppen og 70% i kontrolgruppen. Efter 12 måneder var vægttabet knap 11 kg (10% af udgangsvægten) i interventionsgruppen og blot 3 kg i kontrolgruppen [15]. I DiRECT-studiet anvendte man en lignende tilgang (lavkalorisk måltidserstatning) hos 299 patienter med T2D og satte et ambitiøst mål om > 15 kg vægttab. Dropout var 18% efter et år og 29% efter to år. Resultatet var et vægttab på 10% efter et år og 7% efter to år uden brug af anden medicinsk behandling. I en intention-to-treat-analyse opnåede 45% af forsøgsdeltagerne remission af T2D efter et år og 36% efter to år [5]. Disse studier viser således, at der er et ret betydeligt vægttabspotentiale i diætbehandling alene, og at man kan opnå resultater også på mellemlang sigt. Ekstra interessant er det, at studierne udelukkende blev udført i primærsektoren og altså uden særlige hospitalsspecifikke kompetencer eller udstyr, ligesom interventionen har vist sig at være omkostningseffektiv [16].

Farmakologisk behandling

Farmakologisk overvægtsbehandling har historisk været mangfoldig og præget af utilstrækkelig effekt og/eller uacceptable bivirkninger [17]. I dag er det således kun fire præparater, som er godkendt til behandling af overvægt i Danmark: orlistat, bupropion-naltrexon, liraglutid og amfepramon. Fraset amfepramon er lægemidlerne velafprøvede i store RCT'er, hvor de har vist relevante vægttab på 3-6% efter 1-2 års behandling [18-20]. Mens bupropion-naltrexon og liraglutid på forskellig vis hæmmer appetitten, virker orlistat via en hæmning af fedtoptagelsen fra tarmen (fedtmalabsorption).

Særligt interessant har det været at følge udviklingen i GLP-1-receptoragonister (GLP-1-RA) over de seneste godt ti år, hvor man har trukket på erfaringer fra behandlingen af T2D. De første forsøg med højdosisliraglutid (3,0 mg dagligt) viste langvarige vægttab på ca. 6% [19] under igangværende behandling. I efterfølgende studier med mere effektive andengenerations-GLP-1-RA og dual-agonister, som kombinerer GLP-1 med f.eks. glucose-dependent insulinotropic polypeptide-agonisme er der påvist betydeligt større vægttab på op til 17-22%. Med disse behandlinger ser det ud til, at mere end halvdelen af deltagerne opnår vægttab på > 20% [21-23]. Hvis behandlingen kombineres med måltidserstatning og motion, kan der opnås yderligere vægttab. I et nyligt studie kunne deltagerne på højdosisliraglutidbehandling fastholde et 11% måltidserstatningsinduceret vægttab i et år, mens kombinationen af liraglutid og motion medførte yderligere 5% vægttab [24]. Ud over en vægtstabiliserende effekt kan motion også bidrage til en reduceret kardiovaskulær risiko [9]. Fordelen ved både diætetiske og farmakologiske behandlinger er, at de kan skaleres og appliceres patientnært.

Valget af farmakologisk behandling er individuelt og vil primært være betinget af de ledsagende bivirkninger og patientens økonomiske formåen, da behandlingerne ikke er tilskudsberettigede. Indikationen for behandlingerne er anført i Tabel 2. Som udgangspunkt vil man vælge den bedst tålte behandling med størst effekt, og man vil kun fortsætte behandlingen, hvis den har vist sig effektiv (> 5% vægttab) i en tremåneders prøveperiode.

Overvægtskirurgi

Overvægtskirurgi er fortsat den mest effektive vægttabsbehandling, men er forbeholdt patienter, som har svær overvægt (BMI > 35 kg/m²) og følgesygdomme, og som ikke kan opnå vægttab gennem livsstilsændringer, kostomlægninger og medicin. Vurdering mhp. overvægtskirurgi på et offentligt hospital kræver opfyldelse af Sundhedsstyrelsens visitationskriterier (Tabel 3). Man bør være opmærksom på, at kriterierne for at kunne blive tilbudt kirurgi for svær overvægt er forskellige i privat og offentligt regi. Således vil alle med BMI ≥ 40 kg/m² i princippet kunne opnå kirurgi for svær overvægt hos en privat udbyder, hvis et indgreb ikke er kontraindiceret. I offentligt regi vil det kræve, at der foreligger en væsentlig sundhedsfaglig begrundelse herfor. Vægttabene efter kirurgi er betragtelige og udgør i gennemsnit ca. 30% af kropsvægten efter et år, og vægttabet fastholdes i en lang periode derefter hos hovedparten af patienterne [10].

TABEL 3 Visitationsretningslinje til kirurgi for svær overvægt.

BMI > 35 kg/m² ledsaget af ≥ 1 af flg. overvægtsrelaterede sygdomme

Type 2-diabetes hvor stabil glykæmisk kontrol er vanskelig at fastholde

Svær regulerbart forhøjet blodtryk, vurderet ved kardiologisk speciallæge

Dokumenteret søvnapnø udredt efter gældende retningslinjer

Graviditetsønske og fertilitetsproblemer hos kvinder der er udredt herfor hos gynækologisk speciallæge

Dokumenteret symptomgivende artrose i benene hvor ortopædkirurgisk speciallæge har vurderet at andre behandlingsmuligheder er udtømte

BMI > 40 kg/m² med tilstedeværelse af anden tungtvejende helbredsmæssig eller erhvervmæssig begrundelse

Behandlingernes begrænsninger

Anvendeligheden af måltidserstatninger i vægttabsbehandling begrænses dels af omkostningerne forbundet med behandlingen og fysiologiske mekanismer, der øger sult og reducerer energiomsætningen i forbindelse med energiunderskud, hvilket generelt gør det svært at opretholde en kaloriereduceret diæt i længere tid [25, 26]. Farmakologiske vægttabsbehandlinger har en kendt bivirkningsprofil, der domineres af gastrointestinale gener (Tabel 2) [21]. Behandlingerne er bekostelige og aktuelt ikke tilskudsberettiget. Overvægtskirurgi kan kun tilbydes få, da kapaciteten på offentlige hospitaler er begrænset, og en privat operation er dyr. For at undgå mangeltilstande er det afgørende, at patienter er i stand til at tage regelmæssige kosttilskud, og der er risiko for komplikationer som reaktiv hypoglykæmi og kroniske mavesmerter, ligesom forekomsten af misbrug er øget efter operation. Derudover skal man være rask nok til at undergå bedøvelse og operation. Generelt er kirurgi sikkert, hvilket til dels skyldes, at en række patienter, der vurderes at have høj peri- eller postoperativ risiko sorteres fra [27].

KONKLUSION

Vægttab medfører markant bedring eller ligefrem remission af overvægtsrelaterede sygdomme. Betydende vægttab kan opnås med diætintervention alene eller i kombination med medicinske behandlinger. Kirurgisk behandling af svær overvægt er stadig det mest effektive behandlingstilbud, men er reserveret dem, der har højest BMI og højest risiko. Adgang til vægttabsbehandling i offentligt regi er begrænset. Yderligere information om overvægtsbehandling findes i Dansk Endokrinologisk Selskabs to nationale behandlingsvejledninger: »Non-kirurgisk behandling af svær overvægt« og »Kirurgisk behandling af svær overvægt« [28, 29].

Antaget 22. juni 2022

Publiceret på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk) 17. oktober 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Referencer findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V04220243

SUMMARY

Systematic weight loss treatment

Nils Bruun Jørgensen & Carsten Dirksen

Ugeskr Læger 2022;184:V04220243

This review summarises the present knowledge on weight loss treatment. Weight loss leads to improvement or even remission of obesity-related co-morbidities. The greater the weight loss, the greater the effect. Significant weight loss may be obtained through dietary interventions alone or in combination with pharmacotherapy. Bariatric surgery continues to be the most effective intervention for obesity but is available only to those with the highest BMIs and the highest risk of complications. Access to weight loss treatments is currently limited.

REFERENCER

1. Sundhedsstyrelsen. Danskernes Sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2021. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2022/Danskernes-sundhed> (27. jul 2022).
2. Afzal S, Tybjærg-Hansen A, Jensen GB, Nordestgaard BG. Change in body mass index associated with lowest mortality in Denmark, 1976-2013. *JAMA*. 2016;315(18):1989-96.
3. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776-86.
4. Nordmo M, Danielsen YS, Nordmo M. The challenge of keeping it off, a descriptive systematic review of high-quality, follow-up studies of obesity treatments. *Obes Rev*. 2020;21(1):e12949.
5. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):344-355.
6. Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Dirksen C et al. Sustained improvements in glucose metabolism late after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with and without preoperative diabetes. *Sci Rep*. 2019;9(1):15154.
7. Tahrani AA, Morton J. Benefits of weight loss of 10% or more in patients with overweight or obesity: a review. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(4):802-840.
8. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54.
9. Look AHEAD Research Group, Gregg E, Jakicic J et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):913-921.
10. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1535-1543.
11. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet*. 2021;397(10287):1830-1841.
12. Ryan DH, Lingway I, Colhoun HM et al. Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J*. 2020;229:6169.
13. Schousboe BH, Clausen L, Støving RK. BED – en lærebog om Binge Eating Disorder. 1. udg. Hans Reitzels Forlag, 2021.

14. promedicin.dk (27. jul 2022).
15. Astbury NM, Aveyard P, Nickless A et al. Doctor referral of overweight people to low energy total diet replacement treatment (DROPLET): pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2018;362:k3760.
16. Xin Y, Davies A, Briggs A et al. Type 2 diabetes remission: 2 year within-trial and lifetime-horizon cost-effectiveness of the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT)/Counterweight-Plus weight management programme. *Diabetologia*. 2020;63(10):2112-2122.
17. Martinussen C, Bojsen-Moller KN, Svane MS et al. Emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2017;22(1):87-99.
18. Rössner S, Sjöström L, Noack R et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res*. 2022;8(1):49-61.
19. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409.
20. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605.
21. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.
22. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155.
23. Eli Lilly and Company. Lilly's tirzepatide delivered up to 22.5% weight loss in adults with obesity or overweight in SURMOUNT-1, 2022. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-tirzepatide-delivered-225-weight-loss-adults-obesity-or> (30. maj 2022).
24. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1719-1730.
25. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*. 1995;332(10):621-8.
26. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597-604.
27. Winckelmann LA, Gribsholt SB, Madsen LR et al. Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy: nationwide data from the Danish quality registry for treatment of severe obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(4):511-519.
28. Madsen LR, Dirksen C, Juhl CB et al. Non-kirurgisk behandling af svær overvægt, 2020. <https://endocrinology.dk/nbv/andre-endokrinologiske-sygdomme/non-kirurgisk-behandling-af-svaer-overvaegt/> (27. jul 2022).