

FORDELINGEN AV PASIENTER MED SYKELIG OVERVEKT BASERT PÅ EDMONTON OBESITY STAGING SYSTEM: EN OBSERVASJONSSTUDIE

Maren Gartland
Stud.med, Kull V11
Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Caroline Rootwelt
Stud.med, Kull V11
Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Veileder:

Tone Gretland Valderhaug
Overlege PhD
Endokrinologisk avdeling, Overvektspoliklinikken
Akershus Universitetssykehus HF

Abstrakt

Introduksjon: Edmonton Obesity Staging System (EOSS) klassifiserer pasienter med fedme i stadium 0-4 basert på 3 akser: 1) medisinsk, 2) psykisk og 3) funksjonell. Vi ønsket å finne andelen metabolsk friske blant en gruppe av sykelig overvektige behandlingssøkende pasienter, finne fordelingen av pasienter basert på en modifisert versjon av EOSS og se om det var noen sammenheng mellom EOSS-stadium og oppnådd vektreduksjon.

Metode: Vi klassifiserte 653 konsekutive pasienter ved tverrfaglig poliklinikk for sykelig overvekt ved Akershus Universitetssykehus f.o.m. 13.02.2013-22.12.2015 i EOSS-stadium 0-4. Pasienter uten metabolsk syndrom eller vektrelatert følgetilstand ble definert som metabolsk friske. 292 pasienter gjennomgikk tverrfaglig livsstilsbehandling og oppnådd vektreduksjon mellom EOSS-stadiene ble sammenlignet.

Resultater: Av 653 pasienter var 129 (20%) metabolsk friske. Prevalensen for EOSS 0, 1, 2, 3 og 4 var henholdsvis 57 (9%), 81 (12%), 395 (61%), 75 (12%) og 45 (7%). Pasientene i EOSS 0-1 var 10 år yngre (36 vs. 46 år, $p<0,001$) og bestod av flere kvinner (80% vs. 62%, $p<0,001$) enn pasientene i EOSS 2-4. Av 292 pasienter som gjennomgikk behandling var det ingen forskjell i oppnådd 5 % vektreduksjon mellom EOSS 0-1 og EOSS 2-4 (24% vs. 25%, $p=0,810$).

Konklusjon: Over 60% av pasientene hadde EOSS-stadium 2. Vi fant en lavere andel av metabolsk friske pasienter sammenlignet med studier av pasienter med fedme. Det var ingen forskjell mellom EOSS 0-1 og EOSS 2-4 og oppnådd vektreduksjon. Prospektive studier med lengre oppfølgingstid er nødvendig for å vurdere sammenheng mellom EOSS-stadium og vektreduksjon.

Bakgrunn

Fedme er et voksende globalt problem. Undersøkelser viser at forekomsten av fedme i verden er omtrent doblet siden 1980 (1). Fra 1980 til 2013 har pasienter med BMI ≥ 25 i den voksne populasjonen økt fra 42% til 52% hos menn, og 30% til 38% hos kvinner. Det er også en økning i antall personer med fedme i Norge. Forekomsten av fedme blant kvinner og menn over 20 år i Nord-Trøndelag økte henholdsvis fra 13% til 23% og fra 8% til 22% fra 1986 til 2008 (2). I 2012 var prevalensen av fedme hos voksne over 20 år i USA 37% for kvinner og 34% for menn (3). I følge Verdens helseorganisasjon (WHO) klassifiseres fedme basert på BMI. Fedme grad 1 defineres som BMI 30-34,9 kg/m², fedme grad 2 som BMI 35-39,9 kg/m² og fedme grad 3 ≥ 40 kg/m². Data fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) viser at 0,5% av menn og 1,5% av kvinner har BMI ≥ 40 kg/m² (2). Sykelig overvekt defineres som BMI ≥ 40 kg/m² eller BMI ≥ 35 kg/m² med minst én vektrelatert følgesykdom, som f.eks. diabetes mellitus type 2 (DMT2), obstruktiv søvnapne (OSA), belastningslidelser med alvorlig funksjonsnedsettelse, behandlingsresistent hypertensjon og/eller annen hjerte- og karsykdom (4). Det antas at forekomsten av sykelig overvekt i Norge er ca. 2% (2).

WHO har angitt at BMI er det mest robuste og nyttigste målet for klassifisering av overvekt på populasjonsnivå, og oppfordrer derfor til at klassifiseringen skal benyttes internasjonalt (5). BMI er uavhengig av kjønn og alder og siden man kun trenger å vite høyde og vekt er det lett å finne prevalensen av overvekt og fedme på populasjonsnivå. Tilleggsmålinger som f.eks. livvidde-hofte-ratio er god additiv informasjon for diagnostikk på individnivå, men de er tidkrevende målinger forbundet med større variasjon, slik at de er vanskelige å bruke i vurdering av overvekt på populasjonsnivå (5). Begrepet sykelig overvekt ble introdusert av Scott og Law i 1970 (6). Det er sett assosiasjoner mellom økt BMI og forekomst av DMT2, kardiovaskulær sykdom, cancer, osteoartritt, respiratoriske sykdommer, cholelithiasis, reduserte nivåer av HDL-kolesterol og økte nivåer av non-HDL-kolesterol (7-9). En stor undersøkelse publisert i Lancet fastslo at totalmortaliteten var lavest for BMI 22.5-25. Deretter økte mortaliteten gjennomsnittlig med 30% for hver 5 kg/m² økning i BMI (8).

Med en økende pasientgruppe som lider av fedme stilles stadig større krav til behandlingstilbud og mer effektiv anvendelse av begrensede ressurser. Nåværende fedmeklassifisering og indikasjon for fedmebehandling har i stor grad vektlagt antropometriske målinger i tråd med WHO's anbefalinger. Selv om økende BMI er assosiert med sykdom og død i befolkningsstudier, har BMI begrenset prognostisk verdi på individnivå. Det skiller f.eks. ikke mellom muskler og fett eller mellom distribusjon av eller lagringsevne for fettvev. Slike faktorer kan variere mye innenfor en pasientgruppe med samme BMI (10). I en undergruppe av pasienter med fedme uten metabolsk sykdom, omtalt som metabolsk friske, er det ikke vist tilsvarende sammenheng mellom fedme og sykdomsrisiko. Det er flere definisjoner på metabolsk frisk. I de fleste definisjoner benyttes det som kriterium at en pasient ikke har utviklet metabolsk syndrom (MetS) (11).

Det er foreslått to klassifiseringssystemer for fedme og overvekt som inkluderer flere faktorer enn BMI og som er ment å skulle gi en mer helhetlig tilnærming til pasienter med fedme. Ett av disse er Edmonton Obesity Staging System (EOSS), som klassifiserer komorbiditet til fedme i 5 stadier på en skala fra 0-4 basert på tre ulike akser: 1) metabolsk akse, 2) psykisk akse og 3) funksjonell akse (12;13). Brukt retrospektivt i en stor amerikansk befolkningsstudie har høy EOSS-score vist seg å være en bedre prediktor for mortalitet enn BMI, både blant sykelige fedmepasienter, men også i den generelle populasjonen, etter å ha justert for fedme som en kofaktor (14). King's Obesity Staging Classification System (KOSC) er et annet klassifiseringssystem for fedme. KOSC vektlegger 9 forskjellige helseområder:

Luftveier, BMI, kardiovaskulær status, DM, økonomi, funksjon, gonade status, egenoppfattet helse og kroppsbilde. Hver av disse graderes i 4 stadier fra 0-3 fra frisk til avansert sykdom (15).

Per dags dato har pasienter med sykelig fedme rett til utredning i spesialisthelsetjenesten i Norge (4). Med kunnskap om at forhøyet BMI ikke nødvendigvis sier noe om sykelighet hos det enkelte individ, er det av stor betydning å identifisere kriterier for fedmebehandling som kan hjelpe med å finne den beste helsefremmende behandling for pasienter med fedme ved optimal bruk av ressurser.

Målsettingen med denne studien var å kartlegge fordelingen av henviste pasienter til poliklinikk for sykelig overvekt ved Akershus Universitetssykehus basert på en modifisert EOSS. Vi ønsket også å kartlegge andelen pasienter ved poliklinikk for sykelig overvekt som kan klassifiseres som metabolsk friske. I en undergruppe av pasienter ønsket vi videre å undersøke om det var en forskjell i vektreduksjon etter tverrfaglig livsstilsbehandling for pasienter klassifisert i lavere EOSS (stadium 0-1) og høyere EOSS (stadium 2-4). Vår hypotese var at vektreduksjon er avhengig av flere andre faktorer enn kun BMI og at pasienter klassifisert med lavere EOSS-stadium hadde større sannsynlighet for vekttap.

Metode

Populasjon og studiedesign

Studien er en observasjonsstudie av behandlingssøkende pasienter henvist fra primærhelsetjenesten til poliklinikk for sykelig overvekt ved Akershus Universitetssykehus HF. Alle pasienter over 18 år med BMI over 40 kg/m^2 eller over 35 kg/m^2 med vektrelatert komorbiditet ble inkludert konsekutivt i perioden 13.02.2013 til 22.12.2015. Totalt 653 pasienter ble inkludert i tverrsnittsstudien for å kartlegge fordelingen av pasienter med sykelig overvekt i en modifisert EOSS. Etter en kartleggingssamtale ble 284 pasienter overført til behandling utenfor lokalsykehus (tilbake til primærhelsetjenesten $n=106$, henvist direkte til intensiv rehabilitering $n=34$, og henvist til fedmekirurgi $n=144$) og 57 pasienter droppet ut av behandlingen. Totalt 312 pasienter startet tverrfaglig livsstilsbehandling ved lokalsykehus og 20 pasienter hadde ikke avsluttet behandlingen ved studiens slutt. De resterende 292 pasienter gjennomførte tverrfaglig livsstilsbehandling i gjennomsnittlig 5 (range 1-15) måneder og ble inkludert i en prospektiv observasjonsanalyse for å vurdere om det var forskjeller i vektreduksjon ved lavere EOSS (EOSS 0-1) sammenliknet med høyere EOSS (EOSS 2-4). Pasientopplysninger er hentet fra internt kvalitetsregister for sykelig overvekt ved Akershus Universitetssykehus HF (13-029).

Datainnsamling

Kliniske data ble innhentet ved første individuelle samtale ved poliklinikk for sykelig overvekt ved Akershus Universitetssykehus HF. Det ble registrert blodtrykk, puls, høyde, vekt og livvidde. Utførelse av de ulike målingene ble standardisert etter følgende framgangsmåte: Antropometriske data ble målt stående, med lette klær og uten sko. Høyde ble målt med full lengde stadiometer til nærmeste 0,5 cm. Vekt ble bestemt med en gulvstående vekt til nærmeste 0,1 kg. Livvidde ble målt med målebånd ca. 2 cm over navlen. Blodtrykk ble målt etter minimum 5 minutters hvile med et digitalt sphygmomanometer ved hjelp av en tilpasset mansjett på overarmen. Blodtrykket ble målt i sittende stilling tre ganger og gjennomsnittet av de siste 2 målingene ble benyttet.

Laboratorieanalyser

Blodprøver ble tatt ved første konsultasjon og analysert ved hjelp av standardmetoder på laboratoriet på Akershus universitetssykehus og Hormonlaboratoriet ved Oslo universitetssykehus. I vår undersøkelse inkluderte vi et utvalg av de blodprøvene som ble tatt ved første konsultasjon, da vi mener disse er mest relevante for vår problemstilling. Prøvene ble tatt fastende. Aktuelle prøver og framgangsmåte ved analyse er som følger: Glukose og lipider (totalkolesterol, HDL kolesterol og triglyserider) ble analysert med slideadaptert kolorimetrisk metode (Vitros 5.1 FS [Ortho Clinical Diagnostics]). HbA1c ble analysert ved en HPLC metode (Tosoh Corporation). LDL kolesterol ble beregnet etter Friedwalds formel ($\text{LDL-kolesterol} = \text{Kolesterol, total} - \text{HDL-kolesterol} - (0,45 \times \text{triglyserider}) \text{ mmol/L}$) dersom triglyserider var under 4 mmol/L.

Definisjoner/beskrivelse av endepunkter

Metabolsk syndrom

Vi definerte MetS i henhold til en felles uttalelse fra International Diabetes Task Force on Epidemiology and Prevention fra 2009 (11). I følge disse kriteriene har man MetS dersom man oppfyller minst tre av fem kriterier: 1) økt livvidde (menn ≥ 94 cm, kvinner ≥ 80 cm), 2) økte triglyserider ($\geq 1,7$ mmol/L), 3) redusert HDL-kolesterol (menn $< 1,0$ mmol/L, kvinner

<1,3 mmol/L), 4) økt blodtrykk ($\geq 130/85$ mmHg) eller bruk av blodtrykkssenkende medikamenter og 5) økt fastende plasmaglukose (fPG $\geq 5,6$ mmol/L), HbA1c 6-6,5%, eller bruk av blodsukkerregulerende medikamenter (11;16). I vårt pasientmateriale oppfyller alle pasientene kravet om økt livvidde, slik at sett bort fra livvidde er det nok at pasienten oppfyller to av de resterende fire kriteriene for å få diagnosen MetS.

Vektrelaterte følgetilstander

Diabetes mellitus type 2 (DMT2)

Vi definerte i vår studie DMT2 i henhold til den amerikanske diabetesforeningens (ADA) oppdaterte kriterier fra januar 2016 (16). DMT2 ble diagnostisert hos pasienter med fPG ≥ 7.0 mmol/L, HbA1c $\geq 6.5\%$, ved tidligere historikk på DMT2 eller ved bruk av glukosesenkende medikamenter.

Hypertensjon

Diagnosen hypertensjon ble stilt dersom pasienten oppfylte et av følgende tre kriterier: 1) selvrapportert hypertensjon, 2) bruk av antihypertensiva eller 3) registrert måling ved første individuelle samtale med blodtrykk på $\geq 140/90$ mmHg.

Obstruktiv søvnapné (OSA)

Opplysninger om OSA ble innhentet klinisk ved første individuelle samtale ved poliklinikk ved sykkelig overvekt, dvs. om pasientene ga opplysninger svarende til at de hadde OSA.

Modifisert Edmonton Obesity Staging System

Vi tok i vår studie utgangspunkt i EOSS-klassifikasjonen, først presentert av Sharma og Kushner (13). De ulike EOSS-stadiene ut fra kriterier ble modifisert til fedmeregisteret ved Akershus Universitetssykehus HF og er presentert i Tabell 1. Pasientene ble tildelt en samlet EOSS-score basert på klassifisering innenfor metabolsk-, psykisk- og funksjonell akse. Endelig EOSS-score var avhengig av den aksene med høyest poeng. F.eks. hvis man var i EOSS-stadium 0 på den funksjonelle og psykiske aksene, men hadde EOSS 2 i den metabolske aksene, ble man klassifisert til EOSS 2. Disse tilpassede kriterier medførte at for å være i stadium 0 måtte pasienten være metabolsk frisk, dvs. ikke tilfredsstillende kriteriene for MetS angitt over. I tillegg måtte det være fravær av funksjonelle begrensninger og psykiatriske symptomer. For å være i stadium 1 skulle pasienten ha utviklet MetS og dermed en premorbid tilstand. I fravær av MetS måtte det foreligge milde funksjonelle begrensninger (e.g. leddsmerter, sykemelding) og/eller ikke-behandlingskrevende psykopatologi (e.g. angst, depresjon, spiseforstyrrelser). For å være i stadium 2 krevdes tilstedeværelse av overvektsrelatert sykdom, som DMT2, hypertensjon (blodtrykk $>140/90$ mmHg), OSA, bruk av statiner og/eller blodtrykksmedisin og/eller at pasientene var funksjonelt begrenset (f.eks. avhengig av reseptbelagte smertestillende medikamenter, arbeidsavklaringspenger) og/eller hadde behandlingskrevende psykopatologi (behov for antidepressiva). Stadium 3 omfattet de pasientene som hadde organsykdom, som KOLS, koronarsykdom og HbA1c over 10%, og/eller pasienter med uttalte funksjonelle begrensninger (uførhet) eller alvorlig psykopatologi med behov for psykofarmaka. I stadium 4 klassifiseres de pasientene som hadde alvorlig organsykdom/potensiell organsvikt som følge av sin overvekt, eksempelvis HbA1c over 14% og GFR under 40, og/eller at det forelå så alvorlig funksjonelle begrensninger at det var behov for boveiledning og/eller habilitering, og/eller så alvorlig psykopatologi at det var nødvendig med psykisk tilsyn.

Vektreduksjon

Tilfredsstillende vektreduksjon etter tverrfaglig livsstilsbehandling ble definert som andelen som oppnådde $\geq 5\%$ og $\geq 10\%$ vekttap av opprinnelig vekt ved behandlingsstart.

Tabell 1: Modifisert Edmonton Obesity Staging System

EOSS-stadium	Stadium 0 Frisk	Stadium 1 Risikofaktorer	Stadium 2 Fedmerelatert sykdom	Stadium 3 Organsykdom	Stadium 4 Organsvikt
Metabolsk akse	Metabolsk frisk	Metabolsk syndrom	Diabetes Hypertensjon Statiner OSA	HbA1c ≥ 10 Koronarsykdom KOLS	HbA1c ≥ 14 GFR < 40
Psykisk akse	Frisk	Spiseforstyrrelse Depresjon Angst	Antidepressiva	Psykofarmaka	Psykisk tilsyn
Funksjonell akse	I arbeid Pensjonist Student	Sykemeldt Leddsmerter	Arbeidsavklaring Smertestillende	Ufør	Boveiledning Habilitering

Statistikk

Data ble presentert som gjennomsnittlige verdier med standardavvik (gjennomsnitt (SD)) for kontinuerlige variabler og som antall og prosent (n (%)) for kategoriske variabler.

Vektreduksjon ble oppgitt som kontinuerlig variabel oppgitt i prosent vekttap av opprinnelig vekt, samt andelen som oppnådde $\geq 5\%$ og $\geq 10\%$ vekttap av opprinnelig vekt ved behandlingsstart. Ulikheter mellom grupper for kontinuerlige data ble sammenlignet ved bruk av Student's t-test eller one way analysis of variance (ANOVA) og for kategoriske variabler ble kji-kvadrat test benyttet.

Vi reklassifiserte EOSS-stadiene i EOSS 0-1 (premorbid tilstand) og i EOSS 2-4 (etablert vektrelatert følgetilstand) for å analysere mulige forskjeller i vektreduksjon. Kaplan Meier kurver ble benyttet for å visualisere forskjeller mellom EOSS-stadiene og oppnådd $\geq 5\%$ vektreduksjon under tverrfaglig livsstilsbehandling ved lokalsykehus. Log-rank test ble brukt for å analysere forskjellene mellom premorbid tilstand (EOSS 0-1) og etablert sykdom (EOSS 2-4). Data ble analysert ved hjelp av IBM SPSS Statistics 22. Sannsynlighetsnivå på mindre enn 5% for at analysene var falsk positive ble vurdert som statistisk signifikant.

Resultater

Av de 653 pasientene ved studiestart var 592 kaukasiske (92%). Av baselinepopulasjon ble 57 (9%) klassifisert i EOSS-stadium 0, 81 (12%) i EOSS-stadium 1, 395 (61%) EOSS-stadium 2, 75 (12%) EOSS-stadium 3 og 45 (7%) EOSS-stadium 4 (Figur 1). 515 (79%) ble klassifisert i EOSS-stadium 2 eller høyere, dvs. mer enn 3 av 4 pasienter hadde utviklet minst en vektrelatert følgetilstand. 129 (20%) pasienter var metabolsk friske. Beskrivelse av pasientene ved første kontakt med poliklinikk for sykelig overvekt er presentert i Tabell 2. Av de 292 pasientene inkludert til tverrfaglig fedmebehandling var fordelingen mellom EOSS-stadiene 0, 1, 2, 3 og 4 henholdsvis 23 (8%), 44 (15%), 184 (63%), 32 (11%) og 9 (3%).

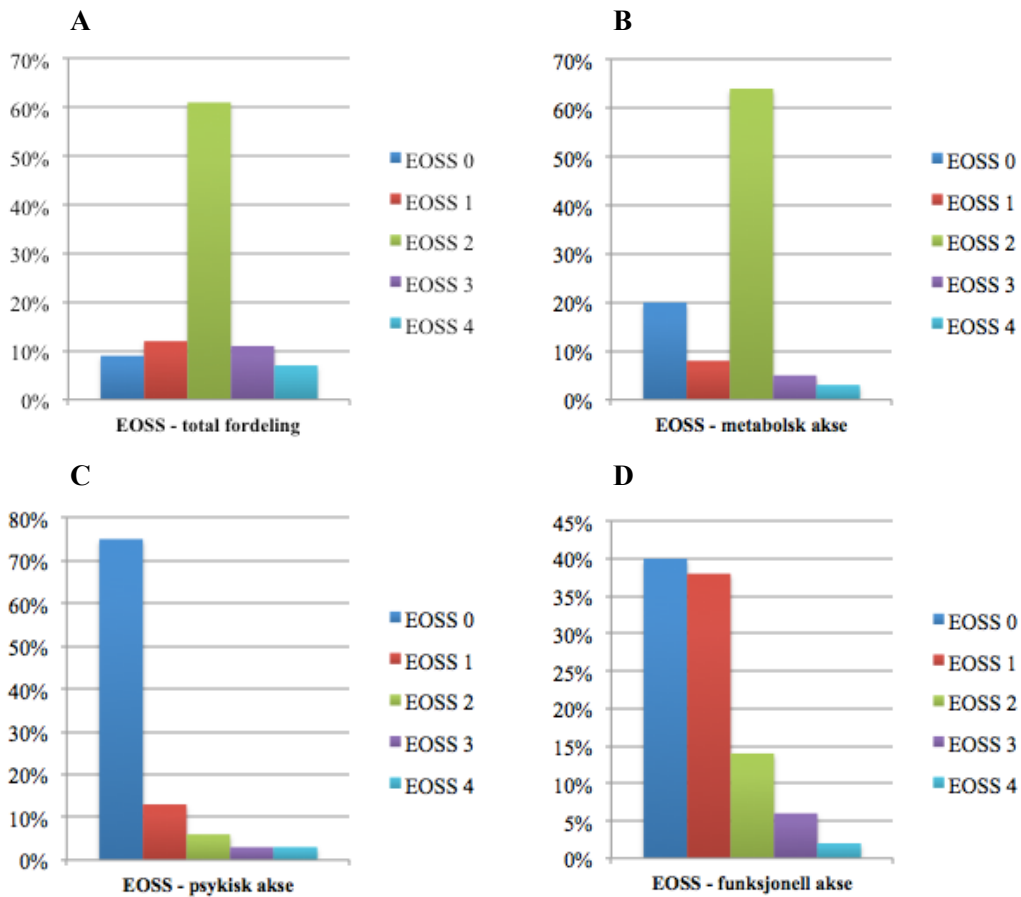
Gjennomsnittlig alder var høyere med økende EOSS-klassifisering (Tabell 2). Pasientene i EOSS-stadium 0-1 var gjennomsnittlig 10 år yngre enn pasientene i EOSS 2-4 (36 vs. 46 år, $p < 0,001$). 70 % av studiedeltakerne var kvinner. Det var en signifikant forskjell i kjønnsfordelingen mellom de ulike EOSS klassene med flere kvinner i EOSS 0-1 sammenliknet med EOSS 2-4 (80% vs. 62%, $p < 0,001$).

Mellom gruppene var det en signifikant forskjell i systolisk blodtrykk, diastolisk blodtrykk, triglyserider, livvidde, livvidde-hofte-ratio, fastende glukose, HbA1c og OSA (Tabell 2). Livvidde-hofte-ratio var høyere med økende EOSS-klassifisering, i EOSS 0-1 og EOSS 2-4 henholdsvis 0,90 og 0,96 ($p < 0,001$). Det var ingen statistisk signifikant forskjell i vekt, BMI, totalkolesterol eller HDL-kolesterol mellom de ulike EOSS-stadiene.

Tabell 2: Baselineverdier for de ulike Edmonton Obesity Staging System-stadiene ved første konsultasjon ved poliklinikk for sykelig overvekt, Akershus Universitetssykehus HF.

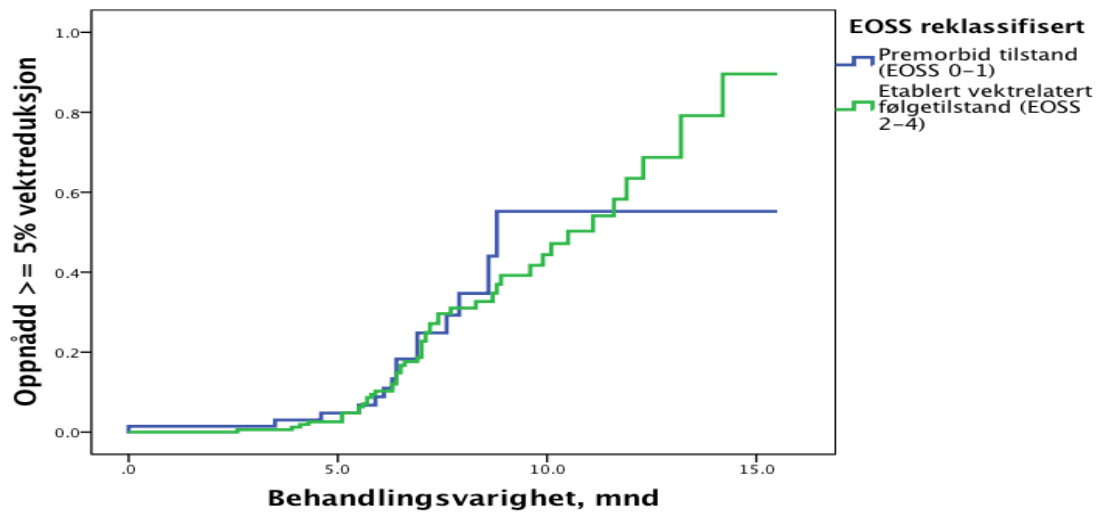
EOSS	EOSS 0	EOSS 1	EOSS 2	EOSS 3	EOSS 4	P-verdi
EOSS- fordeling, n (%)	57 (9%)	81 (12%)	395 (61%)	75 (12%)	45 (7%)	
Kvinner, n (%)	44 (77%)	66 (82%)	240 (61%)	51 (68%)	30 (67%)	0,002
Metabolsk syndrom, n (%)	0 (0%)	40 (49%)	222 (56%)	49 (65%)	19 (42%)	<0,001
Alder, år	33 (10)	38 (10)	45 (11)	49 (10)	44 (16)	<0,001
Midje, cm	123,7 (12,8)	122,8 (11,5)	129,7 (13,8)	129,0 (14,5)	130,1 (10,4)	<0,001
Livvidde-hofte-ratio, cm	0,92	0,91	0,97	1,00	0,98	<0,001
Vekt, kg	128,1 (20,4)	128,3 (20,5)	132,3 (23,7)	124,9 (21,2)	129,9 (15,4)	0,068
BMI¹, kg/m	44,1 (4,7)	44,4 (4,6)	45,1 (6,4)	43,2 (6,1)	44,2 (4,4)	0,098
Hypertensjon	0 (0%)	0 (0%)	159 (40%)	43 (57%)	15 (33%)	<0,001
Systolisk blodtrykk, mmHg	126 (9)	127 (9)	144 (20)	142 (19)	140 (19)	<0,001
Diastolisk blodtrykk, mmHg	74 (8)	71 (9)	78 (11)	77 (12)	76 (12)	<0,001
HDL-kolesterol, mmol/L	1,3 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,6)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	0,167
Total kolesterol, mmol/L	4,9 (0,8)	5,2 (1,0)	5,1 (0,9)	4,8 (1,2)	4,9 (1,2)	0,065
Triglyserider, mmol/L	1,5 (0,7)	1,8 (0,9)	2,1 (1,1)	2,7 (2,8)	2,3 (1,6)	<0,001
HbA1c, %	5,5 (0,3)	5,6 (0,3)	6,2 (1,0)	7,3 (2,1)	6,3 (1,4)	<0,001
Fastende plasmaglukose, mmol/L	5,2 (0,4)	5,4 (0,5)	6,6 (2,2)	8,2 (3,8)	6,8 (2,7)	<0,001
OSA², n (%)	0 (0%)	0 (0%)	93 (24%)	16 (21%)	11 (24%)	<0,001

¹Body mass index, ²Obstruktivt søvnapné



Figur 1: Fordeling av baselinepopulasjon i Edmonton Obesity Staging System-stadier og undergrupperinger i metabolsk-, psykisk- og funksjonell akse

En subgruppe bestående av 292 pasienter gjennomførte tverrfaglig livsstilsbehandling. Av disse var det 73 (25%) som oppnådde $\geq 5\%$ vektreduksjon og 29 (10%) $\geq 10\%$ vektreduksjon. Det var ingen forskjell i oppnådd vektreduksjon for pasienter med EOSS 0-1 sammenliknet med EOSS 2-4 ($\geq 5\%$ vektreduksjon: 24% vs. 25%, $p=0,810$ og $\geq 10\%$ vektreduksjon: 8% vs. 11%, $p=0,441$).



Figur 2: Oppnådd $\geq 5\%$ vektreduksjon for pasienter med premorbid tilstand (Edmonton Obesity Staging System (EOSS) 0-1, blå linje) og pasienter med etablert vektrelatert tilstand (EOSS 2-4, grønn linje). I EOSS 0-1 og EOSS 2-4 var det henholdsvis 16 (24%) og 57 (25%) som oppnådde $\geq 5\%$ vektreduksjon. Det var ingen forskjell i oppnådd vektreduksjon mellom de to gruppene ($p=0,810$).

Diskusjon

Av de 292 som ble inkludert til tverrfaglig fedmebehandling ble hele 63% klassifisert i EOSS-stadium 2 og 77% i EOSS-stadium 2 eller høyere. En liknende fordeling fant man i en studie av Canning og kollegaer, der fordelingen var henholdsvis 84% for EOSS-stadium 2 og 88% for stadium 2 eller høyere (17). I vår studie var det i hovedsak den metabolske variabelen som førte til at pasienten ble tildelt et høyere EOSS-stadium.

Canning og kollegaer studerte en gruppe av 5787 pasienter som ble klassifisert i EOSS-stadier. De fulgte pasientene over lengre tid enn vi gjorde, der oppfølgingslengden varierte mellom de ulike EOSS-stadiene (gjennomsnittlig fra 9,4 mnd. ($\pm 11,5$) i EOSS 1 og 14,7 mnd. (± 16) i EOSS 3). Cannings og kollegaer definerte pasienter i EOSS 0 som å ikke ha noen metabolsk risikofaktorer, i EOSS 1 hadde de minst 1 metabolsk risikofaktor og stadium 3 og 4 ble definert på tilsvarende måte som vi gjorde. Deres metabolske risikofaktorer ble i stor grad definert på samme måte som vi gjorde, men de hadde litt høyere grense for systolisk blodtrykk (135 mmHg), litt strengere grense for HDL ($< 1,6$ mmol/l), og de inkluderte også forhøyet LDL-kolesterol ($> 3,3$ mmol/l) som en risikofaktor. Pasientene i deres stadium 0 hadde derfor mindre metabolske risikofaktorer enn hva pasientene i vår EOSS 0 hadde, men dersom man slår sammen EOSS 0 og EOSS 1 er gruppene i Cannings og vår studie sammenlignbare. De fant at fordelingen av pasienter mellom EOSS-stadiene 0, 1, 2 og 3 var henholdsvis 2%, 10%, 84% og 4%. Dersom man reklassifiserer og slår sammen EOSS 0 og 1 utgjorde dette 12% av pasientene i studien til Cannings og 23% i studien vår. Canning inkluderte ingen i EOSS-stadium 4 til tverrfaglig behandling, mens pasienter i EOSS-stadium 4 utgjorde 3% av vår behandlede pasientpopulasjon. Vi fant at pasientene i de lavere EOSS-stadiene (EOSS 0-1) var gjennomsnittlig 10 år yngre enn EOSS 2-4. Tilsvarende aldersfordeling med yngre pasienter i lavere EOSS-stadier ble funnet i studiet til Canning og kollegaer, der gjennomsnittlig alder i EOSS-stadium 0, 1, 2 og 3 var henholdsvis 41, 45, 54 og 60 år (17). En mulig forklaring på denne aldersforskjellen kan være at de yngre pasientene har vært sykkelig overvektige et kortere tidsrom og ikke enda utviklet fedmerelaterte komplikasjoner. Hwang og kollegaer fant at komplikasjonene til fedme manifesterer seg over tid (18;19). Hwang fulgte opp metabolsk friske individer med forskjellig BMI over 5 år, og fant at de metabolsk friske overvektige hadde større sannsynlighet for å utvikle fedmerelaterte komplikasjoner sammenlignet med de metabolsk friske normalvektige. Hwang og kollegaer definerte MetS på tilsvarende måte som oss, ved at pasienten oppfylte minst 3 av 5 kriterier, men deres grense for livvidde for menn (90 cm) var noe lavere enn vår grense (18;19). De som ikke hadde utviklet MetS ble regnet som metabolsk friske. Siden Hwangs og kollegaers definisjon av metabolsk friske er liknende vår kan resultatene sammenlignes. Bl.a. så man at sannsynligheten for å utvikle MetS, hypertensjon og DMT2 var henholdsvis ca. 7%, 8% og 1% for de overvektige, ca. 10%, 14% og 2% for de med fedme grad 1, og ca. 27%, 21% og 6% for de med fedme grad 2. Tilsvarende ble funnet i et studie av Kramer og kollegaer (18;19). De studerte totalmortalitet og utvikling av fedmerelatert sykdom hos metabolsk friske med fedme og metabolsk friske normalvektige over en 10 års periode, og fant at de metabolsk friske med fedme hadde økt totalmortalitet og risiko for kardiovaskulære hendelser sammenlignet med metabolsk friske normalvektige (RR 1,24 (1,02-1,55)) (18;19).

Det er også slik at flere av kriteriene som plasserer pasienter i høyere EOSS-stadium er normalt forekommende aldersforandringer eller kan skyldes andre risikofaktorer pasienten utsetter seg for som ikke er fedmerelatert. Eksempelvis kan bruk av smertestillende medikamenter skyldes tilstander som ikke har sin tilgrunnliggende årsak i fedmen, og KOLS kan skyldes røyking.

Det er fortsatt en økende prevalens av overvekt og fedme i Norge, dog med en svakere stigning det siste tiåret. Forekomsten av fedme er tilnærmet lik mellom kvinner og menn, henholdsvis 23% og 22% (2). HUNT-studien viste at 1,5% av kvinner og 0,5% av menn hadde en BMI >40 kg/m². Hvor høy prevalensen av sykkelig overvekt er mellom kjønnene dersom man legger til dem med BMI >35 kg/m² med minst en vektrelatert følgetilstand er usikkert da det mangler data, men studier tyder på at ca. 2% er sykkelig overvektige (2). I vår populasjon var det en høyere prevalens av kvinner. Kvinnedominans i en populasjon med sykkelig overvekt er kjent. Studier utført ved Sykehuset i Vestfold og ved Stavanger Universitetssykehus har vist tilsvarende kjønnsfordeling (20;21).

Vår studie viste at det var flere kvinner i de lavere EOSS-stadiene. Siden det mangler tilstrekkelige data om den eksakte andelen av sykkelig overvektige i Norge er det vanskelig å vite om den økte prevalensen av kvinner i vår studie skyldes at det er en reell høyere andel sykkelig overvektige kvinner eller om kvinner har lettere for å søke behandling enn menn. Generelt sees økt fokus på helse og kropp, spesielt for unge kvinner som i vår studie dominerer i de lavere EOSS-stadiene. Det er også mulig at kvinner har en tendens til å bli overvektige i yngre alder enn menn. Forklaringer på dette kan være at kvinner legger på seg ved svangerskap, kvinner har en annen biologi med økt tendens til vektoppgang eller at flere kvinner har emosjonell overspising, slik som vist i studiet til Larsen (22).

Siden de metabolske variablene inngår i definisjonen av den medisinske aksene av EOSS fant vi som forventet statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene for triglyserider, fastende blodglukose, HbA1c, blodtrykk, OSAS og MetS.

Den prognostiske verdien av BMI som sykdomsmarkør er uklar. Andre variable som f.eks. fettvevets distribusjon er vist å ha betydning for fremtidig sykdom (10;23;24). Distribusjon av fettvev er dels hormonelt og genetisk betinget. Gluteofemoral fettfordeling, som man ser en økt tendens til hos kvinner, ser ut til å i mindre grad være assosiert med fremtidig sykdom. Fettvev lokalisert visceralt og ektopisk, som man ser en økt tendens til hos menn, er i større grad assosiert med MetS, insulinresistens og kardiovaskulær sykdom enn subcutant lokalisert fettvev (10;21;23;24). Siden visceralt og ektopisk fettvev er assosiert med fedmerelaterte komplikasjoner er det naturlig at vi fant en økende livvidde-hofte-ratio med økende EOSS-stadium. En annen forklaring kan være at det var en større andel kvinner i lavere EOSS-stadier.

Økende livvidde-hofte-ratio har vist en gradert og signifikant økning i mortalitet og risiko for myokardielt infarkt, og man har funnet en større sammenheng mellom livvidde-hofte-ratio og risiko for myokardielt infarkt enn BMI og myokardielt infarkt (25;26). En alternativ tolkning kan derfor være at økende EOSS kan brukes til å identifisere pasienter med økt sykdomsrisiko uavhengig av BMI. Det er imidlertid kjent at det er vanskelig å få et nøyaktig mål på livvidde hos individer med betydelig overvekt. Ved å kombinere antropometriske målinger med klassifiseringssystemer som f.eks. EOSS kan man forhåpentligvis forbedre mulighetene til å predikere fremtidig risiko for komplikasjoner og fedmerelatert komorbiditet (14).

Både EOSS og KOSC er ment å gi en mer helhetlig tilnærming til en pasients helserisiko enn det en enkelt BMI-verdi gjør. Til forskjell fra EOSS som scorer pasienten i en helhetlig score, bruker KOSC de 9 helseområder hver for seg. Flere av helseområdene som inngår i KOSC klassifiseres basert på en objektivt målt score som f.eks. luftveier, BMI, kardiovaskulær status og DM og blir dermed ikke påvirket av de mer subjektivt klassifiserte områder. Flere av aksene i EOSS ble i vår studie basert på egenrapportering fra pasienten, f.eks. om pasienten har søvnproblemer eller psykiske symptomer. Dette er en kilde til informasjonsbias som kan føre til

at pasienten selekteres til feil EOSS-stadium og til feiltolkning av resultatene.

Studier viser at så mye som 30% av personer med fedme er metabolsk friske, men har økt risiko for å utvikle sykdom (27). En studie har vist at overvektige metabolsk friske har større sannsynlighet enn normalvektige metabolsk friske for å utvikle komplikasjoner til fedme, slik som hypertensjon, DMT2 og MetS (18). Hver kg/m^2 økning i BMI gav 18% risikoøkning for å utvikle hypertensjon og 26% økning i risikoen for å utvikle MetS (18). En annen studie viste at overvektige metabolsk friske hadde større risiko for kardiovaskulære hendelser og totalmortalitet i en 10 års oppfølgingsperiode enn de normalvektige metabolsk friske (19). 20% av våre pasienter var metabolsk friske, hvilket er noe lavere enn rapportert i andre studier av pasienter med fedme. Siden risiko for vektrelatert følgetilstand øker med høyere BMI er det rimelig at forekomsten av pasienter med sykkelig overvekt uten økt sykdomsrisiko var lavere i vår studiepopulasjon med en gjennomsnittlig BMI på ca. 45 kg/m^2 sammenlignet med individer med $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Blant de 292 som fullførte det tverrfaglige behandlingsopplegget var det ingen statistisk signifikant forskjell for oppnådd vektreduksjon mellom premorbid tilstand (EOSS 0-1) og vektrelatert følgetilstand (EOSS 2-4). Vår hypotese var at individer i de laveste EOSS-stadier (0-1) vil ha lettere for å gå ned i vekt da de generelt sett er friskere enn individer i de høyere EOSS-stadier (2-4) og dermed ikke i like stor grad har fysiske begrensinger eller psykologiske faktorer som kan påvirke evnen til vektreduksjon. I en studie av Canning og kollegaer fant man at pasienter i høyere EOSS-stadier trengte lengre behandlingstid (ca. 15 mnd.) for å oppnå like stor vektreduksjon som pasienter i lavere EOSS-stadier (ca. 9 mnd.) (17). Videre fant de at lengre behandlingstid var relatert til et større vekttap etter å ha justert for alder, kjønn og BMI ved baseline (17). Dette er delvis forenlig med våre resultater. Vi fant ingen signifikant forskjell i oppnådd vektreduksjon mellom EOSS 0-1 og EOSS 2-4 etter en behandlingsperiode på ca. 5 mnd. (range 1-15 mnd.) (Figur 2). En mulig forklaring på dette kan være den forholdsvis korte oppfølgingstiden. Vi mener at for å kunne si noe mer sikkert om behandlingseffekt med hensyn på oppnådd vektreduksjon mellom EOSS-stadier vil det sannsynlig være nødvendig med lengre oppfølgingstid.

Diagnosen DM ble i vår studie satt dersom $\text{fPG} \geq 7,0 \text{ mmol/L}$, $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ eller ved tidligere diagnostisert DMT2. I følge ADA bør også oral glukosetoleransetest (OGTT) utføres ved diagnostikk av DMT2 (16), da dette er en mer sensitiv test. Gjennomføring av OGTT er imidlertid tid- og ressurskrevende. Videre er det i en studie gjort av Hofsø og kollegaer vist at man gjennom screening med fastende plasmaglukose blant individer med sykkelig overvekt fanger opp 80% av de med DM (28). Ved bruk av fastende plasmaglukose og HbA1c vil man derfor identifisere de fleste pasienter med uoppdaget DMT2 i en befolkning med sykkelig overvekt. Vi har kun målt fastende plasmaglukose én gang. Ved klinisk diagnostikk av DM er det anbefalt at man ved positiv første prøve gjentar prøven en annen dag, da dette øker testens sensitivitet (29). Dette ansees ikke nødvendig ved epidemiologiske studier, da det er vist at det er nok med én prøve (30). Vi har ikke skilt mellom DMT 1 og 2 i vår studie.

Diagnosen hypertensjon ble gitt dersom pasienten selv rapporterte om kjent hypertensjon, brukte antihypertensiva eller fikk målt forhøyet blodtrykk $>140/90 \text{ mmHg}$ ved første konsultasjon. Det er kjent at ulike faktorer kan spille inn ved måling av blodtrykk, noe som kan gi en overrapportering av hypertensjon. Det kan f.eks. være en stresset lege eller pasient, dårlig pasient-lege forhold m.m. (31). En slik overrapportering vil kunne føre til at flere pasienter ble kategorisert i EOSS 2, som dermed vil bli overrepresentert i vår studie.

Forhåndsdefinerte kontinuerlige cut-off verdier gir ikke nødvendigvis et riktig skille mellom frisk og syk. F.eks. ved DMT2 vil en person med HbA1c 6,4% defineres som frisk, mens en person med HbA1c 6,5% defineres som syk. Det er likevel ikke sikkert at sykdomsrisiko hos disse pasienten er veldig forskjellig. Likeledes vil skillet mellom de ulike EOSS-stadiene ikke nødvendigvis gi et klinisk relevant skille mellom ulike pasienter. Spesielt vil problematisering av skillet mellom EOSS 0 og 1, som begge er premorbide tilstander, kunne bidra til å sykelliggjøre en frisk populasjon. På den andre siden må ikke nødvendigvis DM og hypertensjon være komplikasjoner til fedme. Det er også mulig å diskutere hvorvidt parameterne skal tillegges like stor eller forskjellig sykdomsbyrde, eksempelvis om hypertensjon burde hatt et høyere EOSS-stadium enn DM.

Den metabolske akse var klart dominerende for den totale EOSS score i vår studie. Dette er også den aksene man kan gjøre mest objektive målinger. Under den funksjonelle og den psykiske aksene blir det noe mer subjektivt da det i stor grad avhenger av egenrapportering fra deltaker, noe som kan lede til informasjonsbias i form av både under- og overrapportering. Dette kunne trolig vært unngått til en viss grad hvis man hadde benyttet seg av standardiserte spørreskjema og utredninger, som f.eks. MADRS for depresjon.

Polysomnografi (PSG) oppfattes som gullstandard for diagnostikk av OSA (32). Mild, moderat og alvorlig OSA defineres henholdsvis ved at det foreligger 5-15, 15-30 eller ≥ 30 apneer eller hypopneer per time (33). I vår studie oppga 18% av deltakerne at de led av OSA. Til sammenligning fant Fredheim og kollegaer ved senter for sykelig overvekt i Tønsberg at hele 80% av menn og 55% av kvinner med sykelig overvekt kan ha OSA (34). Denne publikasjonen har senere blitt kritisert da det ikke ble benyttet PSG til diagnostikk, men en ambulerende hjemmemåling. Den store diskrepansen tyder likevel på at våre registrerte tall gir en underestimert av prevalensen av OSA.

Antall pasienter i stadium 0 og 4 var få, henholdsvis 57 (9%) og 45 (7%). Dette er lave tall som vil gi liten statistisk styrke. Så langt er det kun 9 personer i EOSS 4 som har fullført behandling. Lignende funn ble gjort av Padwal og kollegaer, der få pasienter ble tildelt EOSS 4 (14). Årsaken til at det er få pasienter som tildeles det høyeste EOSS-stadiet er ikke kjent. En mulig forklaring kan være at de sykeste av ulike grunner ikke er like tilgjengelig for behandling. Det er her snakk om en gruppe svært syke mennesker med en høy grad av komorbiditet som muligens har vanskelig for å søke hjelp, føler seg stigmatisert, er sosialt isolert eller ikke kjenner til ulike behandlingstilbud.

92% av deltakerne i studien var kaukasere og studien vil derfor ikke direkte kunne overføres til sykelig overvektige individer av annen etnisitet. Videre er deltakerne i vår studie behandlingssøkende, og det vil kunne være mulig at ikke-behandlingssøkende individer med sykelig overvekt ville fordelt seg annerledes med hensyn på EOSS.

Styrker ved studien er at den er dagsaktuell for den populasjonen vi har undersøkt. Videre har et stort antall pasienter møtt opp og tatt baselineprøver som ble inkludert i vår tverrsnittsanalyse. Alle målinger og prøvetakning er utført etter standardiserte metoder, noe som øker reliabiliteten.

Konklusjon

Vi fant at ca. 2 av 3 behandlingssøkende pasienter med sykkelig overvekt var i EOSS 2. Sammenliknet med EOSS 2-4 var det flere kvinner og pasientene var gjennomsnittlig 10 år yngre enn i EOSS 0-1. Vi fant en lavere forekomst av metabolsk friske pasienter i vår studie av pasienter med sykkelig overvekt sammenlignet med tidligere studier av pasienter med fedme. Det var ikke forskjell i oppnådd $\geq 5\%$ eller $\geq 10\%$ vektreduksjon etter tverrfaglig livsstilsbehandling ved lokalsykehus. Det er imidlertid mulig at man ved lengre oppfølgingstid vil kunne se større utslag på vektreduksjon. Nye studier som følger pasienter over lengre tid vil være nødvendig for å kunne evaluere vektreduksjon i sammenheng med EOSS-stadium og gi en sikrere konklusjon. Vi har kun fokusert på oppnådd vektreduksjon som mål på behandlingseffekt. Det hadde også vært interessant å vurdere om EOSS-stadium hadde noe å si for behandlingseffekt innenfor de enkelte parameterne, f.eks. blodtrykk, DM, psykisk- og funksjonell akse.

Kildehenvisning

- (1) WHO. Obesity and overweight. Fact sheet No 311. 2012.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> .
- (2) Midthjell K, Lee CM, Langhammer A, Krokstad S, Holmen TL, Hveem K, et al. Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population: the HUNT Study, Norway. *Clin Obes* 2013 Feb;3(1-2):12-20.
- (3) Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014 Feb 26;311(8):806-14.
- (4) Helsedirektoratet. Prioriteringsveileder - sykkelig overvekt. 2015.
<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/sykkelig-overvekt/seksjon?Tittel=sykkelig-overvekt-voksne-9661>.
- (5) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i-253.
- (6) Scott HW, Jr., Law DH, Sandstead HH, Lanier VC, Jr., Younger RK. Jejunoileal shunt in surgical treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 1970 May;171(5):770-82.
- (7) Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
- (8) Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.
- (9) Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999 Aug 5;341(6):427-34.
- (10) Stefan N, Haring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013 Oct;1(2):152-62.
- (11) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
- (12) Gill RS, Karmali S, Sharma AM. The potential role of the Edmonton obesity staging system in determining indications for bariatric surgery. *Obes Surg* 2011 Dec;21(12):1947-9.
- (13) Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)* 2009 Mar;33(3):289-95.
- (14) Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ* 2011 Oct 4;183(14):E1059-E1066.

- (15) Aasheim ET, Aylwin SJ, Radhakrishnan ST, Sood AS, Jovanovic A, Olbers T, et al. Assessment of obesity beyond body mass index to determine benefit of treatment. *Clin Obes* 2011 Apr;1(2-3):77-84.
- (16) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2016 Jan;39 Suppl 1:S13-S22.
- (17) Canning KL, Brown RE, Wharton S, Sharma AM, Kuk JL. Edmonton Obesity Staging System Prevalence and Association with Weight Loss in a Publicly Funded Referral-Based Obesity Clinic. *J Obes* 2015;2015:619734.
- (18) Hwang LC, Bai CH, Sun CA, Chen CJ. Prevalence of metabolically healthy obesity and its impacts on incidences of hypertension, diabetes and the metabolic syndrome in Taiwan. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21(2):227-33.
- (19) Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013 Dec 3;159(11):758-69.
- (20) Stormark, K. and Stormark. Overveksbehandling ved Stavanger Universitetssykehus. 2010. <http://kirurgen.no/fagstoff/minimalt-invasiv-kirurgi/overveksbehandling-ved-stavanger-universitetssykehus>.
- (21) Hofso D, Nordstrand N, Johnson LK, Karlsen TI, Hager H, Jenssen T, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol* 2010 Nov;163(5):735-45.
- (22) Larsen JK, van ST, Eisinga R, Engels RC. Gender differences in the association between alexithymia and emotional eating in obese individuals. *J Psychosom Res* 2006 Mar;60(3):237-43.
- (23) Donahue RP, Abbott RD. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987 Nov 21;2(8569):1215.
- (24) Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984 Nov 10;289(6454):1257-61.
- (25) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005 Nov 5;366(9497):1640-9.
- (26) Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008 Nov 13;359(20):2105-20.
- (27) Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 2008 Oct 11;372(9646):1281-3.
- (28) Hofso D, Jenssen T, Hager H, Roislien J, Hjelmessaeth J. Fasting plasma glucose in the screening for type 2 diabetes in morbidly obese subjects. *Obes Surg* 2010 Mar;20(3):302-7.
- (29) Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Singer DE. Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2002 Aug 20;137(4):263-72.

- (30) World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. Screening for Type 2 Diabetes. 2002.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68614/1/WHO_NMH_MNC_03.1.pdf.
- (31) A.Dyrdal, M. Lindbæk. Diagnostikk av hypertensjon i allmennpraksis - er kontorblodtrykk tilstrekkelig? 2003. <http://tidsskriftet.no/article/653895/>.
- (32) H.Akre, B. Øverland O. Skatvedt. Respirasjonsforstyrrelser under søvn. 2009.
<http://tidsskriftet.no/article/1889664>.
- (33) Hensley M, Ray C. Sleep apnoea. BMJ Clin Evid 2009;2009.
- (34) Fredheim JM, Rollheim J, Omland T, Hofso D, Roislien J, Vegsgaard K, et al. Type 2 diabetes and pre-diabetes are associated with obstructive sleep apnea in extremely obese subjects: a cross-sectional study. Cardiovasc Diabetol 2011;10:84.