

Bacheloroppgave

Litteraturstudie om sammenhengen mellom overvekt og total dødelighet

av

102010

28. april 2017

VF 202 – Bacheloroppgave

Bachelor i Ernæring

10 176 ord

April, 2017

Institutt for helsefag – Høgskolen Kristiania

«Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved institutt for helsefag – Høgskolen Kristiania. Høgskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.»

Forord

Denne oppgaven er skrevet som en avslutning til min bachelorgrad i ernæring ved Høyskolen Kristiania.

Jeg vil gjerne takke min veileder Jo Christiansen Bruusgaard. Tusen takk for tilgjengelighet, positivitet, oppmuntring og god faglig assistanse som har bidratt til å ferdigstille denne bacheloroppgaven.

Høyskolen Kristiania

Oslo, april 2017

Annika Eliassen

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	5
1 Innledning	6
1.1 Bakgrunn	6
1.1.1 Overvekt og fedme	6
1.1.2 Kroppsmasseindeksen	6
1.1.3 Historien bak KMI.....	8
1.1.4 Dødelighet som mål på helse.....	9
1.1.5 Helserisiko ved overvekt og fedme	9
1.1.6 Betydningen av KMI.....	10
1.1.7 Farer ved vektfokus	11
1.2 Problemstilling	11
1.2.1 Presisering av problemstillingen	11
1.3 Disposisjon	11
2 Metode	12
2.1 Valg av metode	12
2.2 Litteratursøk	12
2.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	12
2.4 Fremgangsmåte	13
2.5 Kildekritikk	14
2.8 Etikk	15
3 Resultater	16
Studie 1	17
Studie 2	18
Studie 3	19
Studie 4	21
Studie 5	23
Studie 6	24
Studie 7	25
Studie 8	27
Studie 9	29
Studie 10	30
4 Diskusjon	33
Hovedfunn	33

Forklaringsvariabler og konfunderende faktorer	33
Røykestatus, sykdom og tidlig død	33
Kjønn	34
Alder	34
Etnisitet.....	35
Målinger for å vurdere overvekt.....	36
KMI-grupperinger og referansegrupper	37
Vekthistorikk og vektforandringer	37
Fysisk aktivitetsnivå.....	38
Alkoholinntak	38
Styrker og begrensninger ved studiene	39
Studietype.....	39
Lengde på oppfølgingstiden	39
Egenskaper ved utvalget.....	40
Målte eller selvrapporterte data	40
Resultatenes betydning og videre forskning	41
5 Konklusjon.....	42
Referanseliste.....	43

Sammendrag

Bakgrunn: Den høye og økende forekomsten av overvekt i Norge og på verdensbasis beskrives som en helseutfordring. Forholdet mellom overvekt, definert som KMI 25,0-29,9, og total dødelighet er likevel ikke entydig. Det er aktuelt å utforske dette forholdet for å vurdere helserisikoen ved overvekt og for å unngå unødvendige vekttapintervensjoner av personer med overvekt.

Problemstilling: Hva er sammenhengen mellom overvekt definert som KMI 25-29,9 og total dødelighet?

Metode: En vitenskapelig litteraturstudie ble brukt for å besvare problemstillingen. Litteratursøket ble utført i januar og februar 2017 i Medline og Google Scholar.

Resultater: Sammenhengen mellom overvekt og total dødelighet var ikke entydig. Overvekt var i fire av studiene assosiert med økt dødelighet. I en av disse studiene ble sammenhengen kun sett blant de yngre deltakerne og i en annen studie var sammenhengen kun til stede i øvre del av overvektgruppen. I en studie var assosiasjon kun til stede blant kvinner og i to av studiene var assosiasjonen ikke til stede. I de resterende tre studiene ble det observert en beskyttende effekt av overvekt på dødelighet.

Konklusjon: Resultatene fra studiene tyder på et komplisert og sammensatt forhold mellom overvekt og total dødelighet. Vektforandringer og manglende justering av fysisk aktivitetsnivå var noen av faktorene som så ut til å spille inn på forholdet, men som i studiene ikke tydelig ble diskutert som forklaringsvariabler. Det påpekes i tillegg tydelige svakheter ved KMI for å forutsi vektrelatert helserisiko.

1 Innledning

1.1 Bakgrunn

1.1.1 Overvekt og fedme

Den globale utbredelsen av overvekt og fedme er høy og økende (1). Verdens helseorganisasjon (WHO) estimerer at 39% av den voksne befolkningen på verdensbasis er overvektige (2). Dette tilsvarer 1,9 milliarder mennesker. Av disse har 600 millioner fedme. Overvekt og fedme defineres av WHO som unormal eller overdreven fettakkumulering som kan være helsefarlig. Overvekt beskrives ikke som en sykdom, men fedme er en kronisk lidelse (1). Videre defineres tilstandene ut fra kroppsmasseindeksen (KMI) eller på engelsk body mass index (BMI) (1,3,4). Standard KMI-klassifiseringer som benyttes av WHO og National Institutes of Health (NIH) angir $KMI \geq 25$ som overvekt og $KMI \geq 30$ som fedme (1,4,5). Denne klassifiseringen definerer halvparten av den voksne befolkningen i Norge som overvektige og om lag 20% som fete (1,6). Den høye og økende forekomsten av disse tilstandene beskrives som en sentral helseutfordring i Norge og resten av verden. Forhøyet KMI er en risikofaktor for en rekke sykdommer, inkludert iskemisk hjertesykdom og hjerneslag, som på verdensbasis er de to tilstandene som tar flest liv, diabetes type 2, artrose, en rekke kreftformer, gallestein, søvnapné og psykiske lidelser (1,7-10)

1.1.2 Kroppsmasseindeksen

KMI er et mål på vekt i forhold til høyde og kalkuleres ved å dividere vekt i kilo med kvadratet av høyde i meter (tabell 1) (1,3,4).

Tabell 1. Formel for kalkulering av KMI.

Formel for KMI
$\frac{\text{Vekt (kg)}}{\text{Høyde (m}^2\text{)}}$

KMI brukes for å vurdere mengde kroppsfett i forhold til sykdom og død, og definerer følgelig undervekt, normalvekt, overvekt og fedme (1,11,12). I tabell 2 presenteres standard grenseverdier for KMI for voksne. Disse verdiene er aldersuavhengige og like for begge kjønn (11). En sunn KMI for voksne regnes som 18,5-24,9 kg/m^2 (4). For barn er det utarbeidet egne vektklassifiseringer (9). For eldre og for individer med asiatisk bakgrunn kan det være aktuelt

med egne KMI-klassifiseringer. Eldre er vist å ha gunstig effekt av å ha en noe høyere KMI enn det som anbefales den resterende voksenbefolkningen (1). Foreslått normalverdi er KMI 24-29, med KMI<22 som tegn på undervekt (13). For asiater kan det være hensiktsmessig med lavere grenseverdier da denne gruppen ser ut til å utvikle diabetes og hjerte- og karsykdom ved lavere KMI enn andre grupper (1, 11, 14-16).

Tabell 2. Standard klassifisering av kroppsmasseindeksen (KMI) for voksne (4,12).

Klassifisering	KMI (kg/m²)
Undervekt	<18,5
Normalvekt	18,5-24,9
Overvekt	25,0-29,9
Fedme grad I	30,0-34,9
Fedme grad II	35,0-39,9
Fedme grad III	>40,0

De standard KMI-klassifiseringene er som beskrevet like for begge kjønn. Det er imidlertid vist at kvinner tolererer overvekt bedre enn menn (9). Dette kan ha sammenheng med at forhøyet fettmasse hos kvinner ofte legger seg rundt hofter og lår, mens hos menn akkumuleres fett oftere rundt magen (1,9). Kvinner rammes i tillegg av hjerte- og karsykdom minst 10-15 år senere enn menn (1). Hjerte- og karsykdom er på verdensbasis ledende dødsårsaker og kvinners beskyttelse mot denne sykdomsgruppen kan derfor ha betydning for forholdet mellom overvekt og total dødelighet, som er temaet i denne oppgaven (10). Kjønnssfordelene faller bort for kvinner med metabolsk syndrom og type 2-diabetes (1,26).

Det er flere svakheter ved KMI. For det første tar ikke KMI hensyn til kroppssammensetning (1,14). Dette innebærer at det ikke skilles mellom forhøyet vekt som skyldes økt fettmasse og forhøyet vekt som skyldes økt muskelmasse. Dette kan feildefinere muskuløse individer som overvektige. For å unngå slik feildefinering kan fettprosent måles. For det andre uttrykker ikke KMI hvor kroppsfettet er lokalisert. Lokasjon av fettvev er viktig for å vurdere vektrelatert helserisiko, da innvollsfett vurderes å være mer helseskadelig enn underhudsfett (4,9,14). Innvollsfedme, også beskrevet som abdominal fedme, gir betydelig økt risiko for metabolske forstyrrelser, herunder redusert glukosetoleranse, redusert insulinsensitivitet og uønsket lipidprofil (17). Disse komplikasjonene er risikofaktorer for diabetes type 2 og hjerte- og karsykdom. Abdominal fedme kan avdekkes ved måling av midje eller midje-hofte ratio. WHO

har angitt hvilke verdier som for disse parameterne gir økt helserisiko. En tredje svakhet ved KMI er at denne parameteren ikke alltid er like egnet for å vurdere enkeltpersoners helse (3,7).

Til tross for svakheter ved KMI, er KMI ifølge Helsedirektoratet den viktigste parameteren for å vurdere kroppsvekt og fettfordeling i forhold til helse (1). KMI brukes internasjonalt og WHO anbefaler å bruke parameteren for å overvåke befolkningens vektutvikling (3). KMI benyttes også i helseovervåking på individnivå og er et viktig antropometrisk mål i ernæringscreening (4,14).

1.1.3 Historien bak KMI

Proporsjonen mellom vekt i kilo og kvadratet av høyde i meter ble opprinnelig foreslått i 1832 av den belgiske astronomen, matematikeren og statistikeren Adolphe Quetelet (1796-1874) (18). Forholdet ble kjent som Quetelet-indeksen frem til 1972 da den ble betegnet kroppsmasseindeksen av amerikaneren Ancel Keys (1904–2004) (18,19). I utviklingen av KMI ønsket Quetelet å definere hva som kjennetegner normalvekt og hvordan fordelingen var rundt denne normen (18). Han hadde ingen interesse i fedme.

I mye av menneskets historie har fedme blitt ansett som et tegn på god helse (18). Det var ikke før i siste halvdel av 1800-tallet at fedme av estetiske grunner ble stigmatisert (18,20). Omtrent på samme tid og utover 1900-tallet ble det rettet oppmerksomhet mot virkningen fedme kunne ha på sykdom, og assosiasjonen mellom fedme og økt dødelighet ble oppdaget.

Etter andre verdenskrig ble sammenhengen mellom kroppsvekt og dødelighet, særlig dødelighet som skyldes hjerte- og karsykdom og diabetes, en gradvis større medisinsk problemstilling (18). Dette viste seg i de epidemiologiske og kliniske studiene som ble igangsatt på denne tiden, hvor søken etter en pålitelig og praktisk indeks for relativ kroppsvekt sto sentralt. På 1960-tallet ble det klart at kroppsvekt for voksne var proporsjonal med kvadratet av høyde i meter, slik som opprinnelig foreslått av Quetelet i 1832. I en validitetsstudie i 1972 bekreftet Ancel Keys gyldigheten til Quetelet-indeksen og kalte den kroppsmasseindeksen (KMI). Siden da og i takt med økende bevis for assosiasjon mellom fedme og sykdom/dødelighet, har KMI blitt brukt for å vurdere vektrelatert helserisiko.

1.1.4 Dødelighet som mål på helse

Dødelighet er ett mål på helse, men det finnes også andre målemetoder (21). Disse inkluderer tilstedeværelse eller fravær av sykdom, forventet levealder og selvopplevd helse. Det er vist at selvopplevd helse kan være et bedre helsemål enn tilstedeværelse eller fravær av sykdom, og selvopplevd helse er derfor mer og mer brukt i store befolkningsundersøkelser. Likevel betegnes selvopplevd helse som et såkalt bløtt mål. Mortalitet anses som det hardeste målet på helse.

Dødelighet er en fellesbetegnelse for mortalitet og letalitet (22). Mortalitet, også beskrevet som befolkningsdødelighet, uttrykker hvor stor del av befolkningen som dør i løpet av en gitt tidsperiode, eksempelvis i løpet av et år. Det skilles mellom årsaksspesifikk mortalitet og total mortalitet. Førstnevnte er mortalitet for en spesifikk årsak, for eksempel hjerteinfarkt, mens total mortalitet omfavner alle dødsårsaker. Letalitet, eller sykdomsdødelighet, angir hvor mange syke som dør av den sykdommen de er rammet av i løpet av en gitt periode.

Selv om dødelighet og mortalitet i teorien defineres ulikt, brukes begrepene i praksis ofte om hverandre (22). Videre i oppgaven er det derfor valgt å bruke «dødelighet» som en beskrivelse av mortalitet. «Dødelighet» er i oppgaven også brukt som en oversettelse av det engelske begrepet «mortality».

Et langt liv er ikke nødvendigvis et godt liv. Dødelighet tar ikke hensyn til byrden av å ha dårlig helse og alene er dødelighet derfor ikke et tilstrekkelig mål på helsetilstanden i en befolkning, skriver WHO (23). Muskel- og skjelettlidelser, som er de vanligste medisinske årsakene til uførhet i Norge, vil ikke fanges opp av dødelighetsstatistikken (24). Det samme gjelder psykiske lidelser og andre daglige plager eller funksjonsproblemer (25). Målinger av befolkningshelse bør derfor inkludere både dødelige og ikke-dødelige helseutfall (23).

1.1.5 Helserisiko ved overvekt og fedme

WHO har undersøkt sammenhengen mellom KMI og helse og har vurdert at overvekt ikke gir økt dødelighet, men at det øker risikoen for diabetes (14). Det eksakte forholdet mellom KMI og total dødelighet har i annen litteratur imidlertid blitt beskrevet som kontroversielt (26-33). En generell konklusjon er likevel at forholdet enten er J- eller U-formet (28,30,34). En J-formet graf innebærer økt risiko for død blant dem med høyest KMI, mens en U-formet graf innebærer økt risiko både blant dem med høy og lav KMI.

For individer med overvekt (KMI 25-29,9) er det i studier både sett en beskyttende effekt på total dødelighet, liten effekt på dødelighet og økt risiko for død (28-37). Blant individer med fedme (KMI \geq 30) er det også motstridende funn om helserisikoen ved denne tilstanden (1,8,9,38-41). I den generelle befolkningen er fedme forbundet med økt risiko for en rekke uheldige utfall, men i studier av pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom er det vist en paradoksal nedgang i sykkelighet og dødelighet med økende KMI. Dataene foreslår en beskyttende effekt av fedme for denne gruppen (38-41). Fenomenet er i litteraturen beskrevet som fedmeparadokset. Det er likevel reist spørsmål om studiene av fedmeparadokset har metodiske begrensninger som gjør dem lite egnet til å beskrive denne fenotypen (42). I tillegg til fedmeparadokset er det i studier identifisert en gruppe fete individer som ikke har de metabolske risikofaktorene assosiert med fedme (43,44). Dette er beskrevet som «sunn fedme». Det er ikke avklart om sunn fedme er forbundet med økt risiko for de metabolske komplikasjonene som følge av overvekt og fedme, eller om det er en ufarlig tilstand (43,45-47). Det er trolig nødvendig med mer forskning for bedre å belyse den kliniske betydningen av fedmeparadokset og sunn fedme, og for å få mer kunnskap om hva slags fedme som er beskyttende og hva slags fedme som er skadelig.

1.1.6 Betydningen av KMI

Tallene for forekomsten av overvekt og fedme i en befolkning er direkte relatert til hvilke KMI-klassifiseringer som brukes. Ved en liten justering i grenseverdiene vil forekomsten drastisk kunne forandres. KMI-verdiene har derfor stor betydning for helsebildet i en befolkning. Et eksempel som illustrerer denne betydningen er endringen av grenseverdiene for KMI i USA i 1998. NIH senket da grenseverdien for overvekt til å samsvare med verdien til WHO (48,49). Grenseverdien ble senket fra 28 kg/m² for menn og 27 kg/m² for kvinner til 25 kg/m² for begge kjønn. Med denne endringen ble 29 millioner amerikanere som tidligere ble ansett for å ha sunn vekt, omdefinert som overvektige. Følgelig fikk USAs befolkning brått et svært endret helsebilde.

Betydningen av KMI-verdiene kan også ses i vekttapindustrien som årlig omsetter for milliarder av dollar (28). Tolkningen om hva som er ideell og ønsket vekt kan ha bidratt til å skape frykt for overvekt, noe som gjenspeiles i data om at mange, særlig kvinner, slanker seg eller har et ønske om å gå ned i vekt, til tross for at de er normalvektige (1).

1.1.7 Farer ved vektfokus

Å løfte frem en vekt som «sunn» kan skape en uønsket risikofokusering (1,26). I verste fall kan dette bidra til at personer utvikler et anstrengt forhold til mat, som kan føre til spiseforstyrrelser (1). Ifølge Helsedirektoratet kan det virke stigmatiserende å gi alle personer med $KMI \geq 25$ «diagnosen» overvekt. Eventuelle intervensjoner, som for eksempel vekttap, må grunnes på en individuell vurdering av helsestatus. Denne anbefalingen styrkes av at det ikke i noen studier er vist at vektreduksjon blant friske overvektige gir redusert risiko for død. For overvektige med risikofaktorer som hypertensjon, insulinresistens og uheldige lipidverdier er det derimot vist at moderat vektreduksjon på 5-10% er gunstig.

1.2 Problemstilling

Overvekt og fedme er assosiert med flere helserisikoer, men forholdet mellom KMI og total dødelighet er mer usikkert (26-33). Med høy og økende forekomst av overvekt er det i denne oppgaven valgt å utforske helserisikoen ved denne KMI-gruppen. Total dødelighet er valgt som et kvantitativt mål på helsen til personer med overvekt. Følgende problemstilling er utarbeidet:

Hva er sammenhengen mellom overvekt definert som KMI 25,0-29,9 og total dødelighet?

1.2.1 Presisering av problemstillingen

Valgt populasjon er voksne ≥ 19 år.

1.3 Disposisjon

Problemstillingen vil besvares gjennom tre hovedkapitler: Metode, resultater og konklusjon. Første kapittel tar for seg hvordan informasjonen i denne oppgaven har blitt hentet inn. Metodevalg, databaser for datainnsamling, søkestrenger, inklusjons- og eksklusjonskriterier, fremgangsmåte for litteratursøket, kilde- og metodekritikk, samt etiske hensyn beskrives. I andre kapittel presenteres resultatene hvor studiene som belyser problemstillingen beskrives én og én. I diskusjonen analyseres, vurderes og drøftes resultatene opp mot problemstillingen og mot aktuell litteratur. Oppgaven avsluttes med en kort oppsummering av resultatene og svar på problemstillingen.

2 Metode

2.1 Valg av metode

Hensikten med oppgaven er å oppsummere kunnskap om sammenhengen mellom overvekt og total dødelighet. Metode i form av en litteraturstudie, en rent teoretisk oppgave, er dermed benyttet for å besvare problemstillingen. Formålet med en litteraturstudie er systematisk å innhente kunnskap fra eksisterende forskning og litteratur i forhold til en problemstilling.

2.2 Litteratursøk

Litteratursøket ble utført i januar og februar 2017 og det ble gjort søk i Medline og Google Scholar. Medline er en omfattende database som inneholder litteratur innenfor biomedisinsk forskning (50). Google Scholar er en fritt tilgjengelig søkemotor for akademisk litteratur (51). Gjennom Medline ble det funnet aktuelle MeSH-terms som ble brukt for å utarbeide søkestrengene. Søkeordene ble kombinert med bindeordene «and» og «or». Tabell 3 viser de eksakte søkestrengene som ble brukt.

Tabell 3. Søkestrenger brukt i Medline og Google Scholar.

DATABASE	SØKESTRENG
Medline	Body Mass Index/ or Overweight/ and Mortality/ or «Cause of Death»/
Google Scholar	body mass index overweight all cause mortality adults

2.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

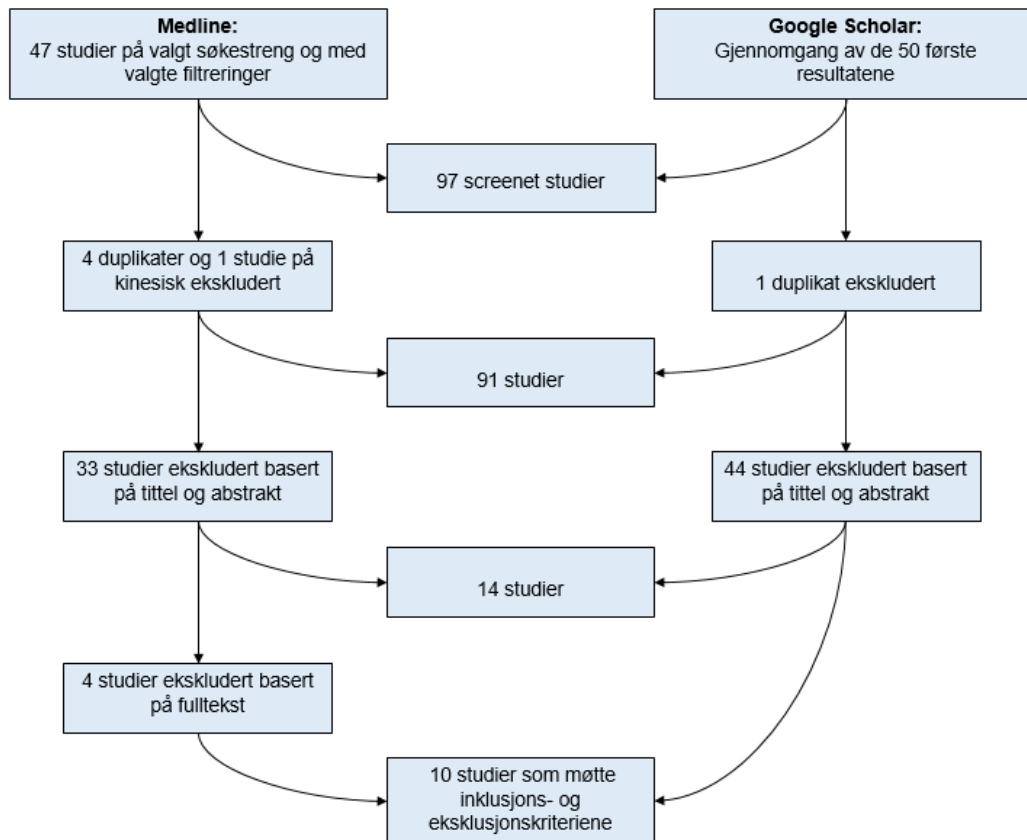
Det ble sett på total dødelighet heller enn årsakspesifikk dødelighet, da førstnevnte er et mer omfattende begrep. Inkluderte studietyper var kliniske studier, metaanalyser, randomiserte kontrollerte studier eller systematiske oversikter. En aldersbegrensning på ≥ 19 år ble valgt for studiedeltakerne. Studier som utelukkende så på eldre, ble ekskludert. Det ble kun sett på studier som inkluderte begge kjønn. Studier med utvalg kun med syke personer, ble ekskludert. Studier med utelukkende asiatisk utvalg, ble også ekskludert. Publikasjonsår for studiene ble begrenset til de siste 25 årene (1992-2017). Inklusjons- og eksklusjonskriteriene er presentert i tabell 4.

Tabell 4. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene for litteratursøket.

INKLUSJONSKRITERIER	EKSKLUSJONSKRITERIER
Total dødelighet	Årsaks spesifikk dødelighet
Klinisk studie, metaanalyser, randomiserte kontrollerte studier eller systematiske oversikter	Studier som ikke faller innenfor nevnte typer
Voksne (≥ 19 år ved studiestart)	Barn (< 19 år ved studiestart)
Kvinner og menn	Kvinner eller menn
Utvalg som ikke utelukkende består av syke personer	Utvalg kun med syke personer
Studier med utvalg som ikke utelukkende er asiatick	Studier med utelukkende asiatick utvalg
Publisert i løpet av de siste 25 årene (1992-2017)	Publikasjonsår før 1992

2.4 Fremgangsmåte

Det ble til sammen screenet 97 studier fra Medline og Google Scholar. Søkestrengen i Medline ga 1193 treff, men etter filtrering av studietyper og deltakernes alder gjensto 47 studier. I Medline var det ikke naturlig å filtrere søket etter publikasjonsår, da den eldste av de 47 studiene var fra 1993. For søket i Google Scholar ble de første 50 resultatene gjennomgått (de 50 mest siterte artiklene). Kun én av disse studiene ble ekskludert basert på publikasjonsår. Etter eksklusjon av duplikater, studier på andre språk enn engelsk og vurderinger basert på titler, abstrakt og fulltekster, gjensto ti studier som møtte inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Fem av disse ble funnet i Medline og de resterende fem gjennom Google Scholar. De fire eldste studiene ble publisert mellom 1993-1999 og de resterende mellom 2005-2016. Av de ti analyserte studiene var det fem metaanalyser og fem observasjonelle epidemiologiske studier, herunder to kohortstudier. Figur 1 viser en forenklet fremgangsmåte for datainnsamlingen.



Figur 1. Fremgangsmåte for datainnsamlingen til litteraturstudien. Venstre kolonne viser fremgangsmåte for søk i Medline og høyre kolonne for søk i Google Scholar. Midtre kolonne viser antall gjenstående studier etter hvert eksklusjonstrinn.

2.5 Kildekritikk

Kildevurdering handler om å skille verifiserte opplysninger fra spekulasjoner (52). Det handler om å vurdere kildens kvalitet og relevans for problemstillingen. TONE er et verktøy som kan brukes i generell kildevurdering. TONE inkluderer troverdighet (er kilden til å stole på?), objektivitet (er kilden nøytral?), nøyaktighet (finner du spor etter juks eller slurv?) og egnethet (finner du svarene du trenger?) (53). Når det gjelder forskningsartikler, er det i tillegg nødvendig å vurdere metodisk kvalitet og resultatenes overførbarhet (54). I arbeid med forskningsartikler er det viktig å presisere at alle artikler skal vurderes kritisk, også artikler publisert i velrenommerte tidsskrifter.

Det kan stilles spørsmål ved om det i litteratursøket er benyttet et for bredt tidsperspektiv. Eldre studier kan ha lavere gyldighet dersom nyere forskning viser andre resultater. Dette trenger likevel ikke å være tilfellet og for hver studie må det derfor gjøres en helhetlig vurdering av gyldighet.

Det skilles mellom primær- og sekundærkilder (55). Primærkilder er førstehåndskilder, mens sekundærkilder gjengir opplysninger fra en annen kilde. En hovedregel er at man alltid skal gå til primærkilden. I arbeid med forskningsartikler skal man imidlertid først lete etter oppsummert forskning før man leter etter enkeltstudier (56). Oppsummert forskning, herunder metaanalyser og oversiktsartikler, kan være kvalitetsvurderte og følge retningslinjer for systematisk kunnskapsinnsamling. Halvparten av de inkluderte studiene i denne oppgaven, er metaanalyser.

Google Scholar er som beskrevet tidligere en fritt tilgjengelig søkemotor. Artiklene man finner gjennom denne søkemotoren er derfor ikke kvalitetsikret slik som artiklene i PubMed. Før artiklene fra Google Scholar ble inkludert i oppgaven ble det derfor undersøkt om artiklene var publisert i anerkjente tidsskrifter. Dette ble gjort via registeret over vitenskapelige publiseringskanaler og deres nivåplassering (57). Alle inkluderte artikler er publisert i tidsskrifter som i perioden 2004-2017 har fått nivåplassering 2 eller 1.

2.8 Etikk

I en litteraturstudie er det essensielt med korrekt kildehenvisning. Det er for å unngå plagiering og for å sørge for at de som har utarbeidet den inkluderte vitenskapen, anerkjennes for det. I denne oppgave er Vancouvermetoden benyttet for å knytte informasjon og utsagn til den kilden de er hentet fra. Sett bort fra korrekt kildehenvisning er det ingen spesielle etiske hensyn eller vurderinger å ta da denne oppgaven er rent teoretisk og er basert på allerede publisert forskning.

3 Resultater

Videre følger en beskrivelse av og viktige momenter ved de ti inkluderte studiene i oppgaven. Studiene gjennomgås én etter én i kronologisk rekkefølge ut fra publikasjonsdato. Resultatene er analysert med utgangspunkt i sammenhengen mellom overvekt (KMI 25,0-29,9) og total dødelighet, som er det problemstillingen omhandler. Denne sammenhengen vil oppsummeres i tabellene under studiene. Studie 1, 2 og 3 inkluderer ikke dødelighetsdata spesifikt for ulike KMI-grupper og i tabellene for disse studiene er det derfor heller presentert data for KMI-verdiene med lavest dødelighet. KMI-verdiene med lavest dødelighet vil omtales for alle studiene. I tillegg vil den totale sammenhengen mellom KMI og dødelighet også beskrives, slik at den overordnede sammenhengen over hele KMI-spekteret blir klar.

I studiene er både relativ risiko og hasardrate brukt som statistiske mål på sammenhengen mellom KMI og dødelighet. Risiko er i medisinsk forskning beskrevet som sannsynligheten for å se en bestemt hendelse (her; død) i en gruppe (58). Relativ risiko brukes for å sammenligne sannsynligheten for hendelsen mellom ulike grupper (her; KMI-grupper). Relativ risiko på 2,0 betyr at sannsynligheten, eksempelvis for død, er dobbelt så høy i den ene gruppen sammenlignet med den andre. Hasardratio er en form for relativ risiko. Betegnelsen er nyttig å bruke når risikoen ikke er konstant over tid, da betegnelsen bruker informasjon samlet på ulike tidspunkter (58,59). Hasardratio brukes vanligvis for å beskrive overlevelse over tid (58). Ratio på 0,5 betyr at den relative risikoen for å dø i én gruppe er halvparten av risikoen for å dø i den andre gruppen. Ratio på 1,5 betyr 50% økt risiko i én gruppe sammenlignet med den andre gruppen.

Signifikans er et begrep som i resultatdelen vil omtales flere ganger. Signifikans betyr viktig eller betydningsfull (60). Det skilles mellom statistisk significans og klinisk significans (61). Statistisk signifikante funn kan beskrives som tydelige funn. Om funnene er statistisk signifikante eller ei avgjøres ut fra det fastsatte signifikansnivået, som vanligvis er 5% (62). Signifikansnivået er sannsynligheten for å forkaste nullhypotesen selv om den er sann. (61). For at funnene også skal være klinisk signifikante må de i tillegg til å være tydelige også være *betydelige*, som vil si at de må være viktige eller betydningsfulle i praksis. Det er viktig ikke å forveksle statistisk significans med klinisk significans. Funnene kan være statistisk signifikante uten å være klinisk signifikant, som vil si funnene har liten betydning i praksis. I studier hvor

utvalget er stort nok kan funnene bli signifikante selv om forskjellene ikke er store nok til å være substansielt interessante.

Studie 1

Dette er en metaanalyse av Menotti et.al fra 1993 som hadde til hensikt å undersøke hvordan KMI og hudfoldtykkelse var relatert til total dødelighet (35). Utvalget var hentet fra italienske befolkningsstudier som opprinnelig så på risikofaktorer for hjerte- og karsykdom og andre livstruende sykdommer. Totalt fem kohorter ble analysert, hvorav prosentandelen som fullførte undersøkelsen i hver kohort varierte mellom 76,5-98,9%. Av dem som fullførte ble det i metaanalysen ekskludert 579 deltakere pga. manglende data. Det endelige utvalget bestod av 8341 menn som stammet fra fire kohorter og 1100 kvinner som kun stammet fra den såkalte Brisighella-studien. For menn og kvinner ble det henholdsvis registrert 1103 og 51 dødsfall. Aldersspennet på utvalget var 30-69 år og oppfølgingstiden 10 år. Måling av vekt, høyde og hudfoldtykkelse ble utført etter prosedyrer anbefalt av WHO.

I analysene ble KMI brukt som prediktor for dødelighet. Alder, systolisk blodtrykk, serum kolesterol og antall sigaretter røykt per dag ble inkludert som mulige konfunderende kovariater. Analysene ble gjort om igjen etter ekskludering av røykere, deltakere som ved studiestart hadde historie med alvorlig sykdom og de som døde i løpet av de fem første oppfølgingsårene (tidlig død).

Blant menn ble det sett en omvendt J-form for forholdet mellom KMI og total dødelighet. Venstre side av grafen ble mindre bratt etter ekskludering av røykere, personer med alvorlig sykdom og tidlig død. Den laveste risikoen for død blant menn ble sett ved KMI 28,6 (95% CI; 26,3-30,9) (tabell 5). Etter eksklusjonene ble verdien redusert til KMI 26,8 (95% CI; 26,1-27,4). Blant kvinnene var det få dødsfall og i den multivariate analysen det ble ikke funnet noen signifikant sammenheng mellom KMI og dødelighet. Følgelig kunne det for kvinner ikke klart bestemmes hvilken KMI-verdi som hadde lavest dødelighet.

Tabell 5. KMI (kg/m²) med lavest risiko for død for menn i løpet av 10 år med 95% konfidensintervall (35).

Ekskluderinger	KMI med lavest risiko for død (95% CI)
Ingen	28,6 (26,3-30,9)
Røykere	27,5 (25,8-29,3)
Alvorlig sykdom	27,9 (25,9-29,9)
Død etter 5 år	28,1 (27,2-29,1)
Alle ekskluderinger	26,8 (26,1-27,4)

Resultatene foreslår at forhøyet KMI og hudfoldtykkelse bare er svakt assosiert med økt dødelighet og at overvekt og fedme er til fare for helsen kun når disse tilstandene er kombinert med andre risikofaktorer, hovedsakelig forhøyet blodtrykk.

Studie 2

Dette er en metaanalyse av Troiano et al. fra 1996 som hadde til hensikt å undersøke forholdet mellom KMI og total dødelighet (28). Litteratursøket ble utført i flere databaser, inkludert Medline. Kun prospektive kohortstudier ble vurdert. Studiene måtte inkludere tre eller flere KMI-grupper og måtte inneholde beskrivelse av rekrutteringsmetode, utvalg og indikasjon av kovariater eller brukte stratifiseringsfaktorer. Studier med utvalg kun av syke personer, utelukkende eldre personer eller studier med manglende data, ble ikke tatt med. 19 studier møtte inklusjonskriteriene. Utvalget bestod av 356 747 hvite menn og 248 501 hvite kvinner hvor det ble registrert henholdsvis 38 032 og 13 707 dødsfall. Aldersspennet ved studiestart varierte mellom 18-72 år med gjennomsnittsalder på 49 år. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 14 år.

Mulige konfunderende kovariater inkludert i analysen var alder, lengde på oppfølgingstiden, opprinnelsesland (amerikansk eller ikke-amerikansk), røykestatus og eksisterende sykdom ved studiestart. Over 95% av deltakerne hadde ikke-amerikansk opprinnelse. I dataanalysen for de kvinnelige deltakerne ble kun alder og røykestatus inkludert som kovariater, da det for de andre variatene var manglende data. I resultatene ble deltakernes alder sentrert til 50 år og estimert sannsynlighet for død ble presentert for oppfølgingstid på 10 og 30 år.

For KMI<29-30 var det ved 30 års oppfølgingstid og uten ekskludering av sykdom liten sammenheng mellom KMI og dødelighet. Ved ekskludering av sykdom og røykere ble det for menn med 30 års oppfølgingstid sett en tydelig U-graf for forholdet mellom KMI og dødelighet.

Statistisk signifikant økt dødelighet ble da sett ved $KMI \leq 23$ og $KMI \geq 28$, med lavest dødelighet ved KMI 24 (tabell 6). Ved 10 års oppfølgingstid blant menn ble lavest dødelighet sett ved en høyere verdi; KMI 27. Blant de ikke-amerikanske mannlige deltakerne ble det, sammenlignet med de amerikanske deltakerne, sett lavere dødelighet for KMI 19, 22 og 24, men ikke for høyere KMI-verdier. I forhold til røykestatus ble det ved 30 års oppfølgingstid over hele KMI-spekteret sett høyere dødelighet blant røykere av begge kjønn sammenlignet med ikke-røykere. Den begrensede informasjonen om de kvinnelige deltakerne indikerte generelt en svakere sammenheng mellom KMI og dødelighet. For ikke-røykende kvinner var det ingen sammenheng.

Tabell 6. KMI (kg/m^2) med lavest risiko for død for blant ikke-røykende menn på 50 år uten bevis for sykdom ved studiestart (28).

	KMI med lavest risiko for død
Menn	
10 år oppfølgingstid	27
30 år oppfølgingstid	24

KMI som i dag klassifiseres som moderat overvekt var blant hvite menn ikke assosiert med økt total dødelighet. KMI ved eller like under anbefalte verdier var assosiert med økt dødelighet, som ikke så ut til å være på grunn av røyking eller tilstedeværelse av sykdom. Troiano et.al konkluderer at det kan være behov for å re-evaluere eksisterende vektanbefalinger.

Studie 3

Dette er en epidemiologisk studie av Seccareccia et al. fra 1998 som undersøkte forholdet mellom KMI og korttidsdødelighet i en italiensk befolkningsgruppe (29). Data ble innhentet fra «The Italian RIFLE Pooling Project» som inneholdt informasjon fra ni store populasjonsstudier startet i Italia mellom 1978 og 1987. Studiene var opprinnelig fokusert på kardiovaskulære sykdommer og andre kroniske lidelser. Totalt 47 kohorter ble inkludert. De ni inkluderte studiene var utarbeidet eller kontrollert fra en felles kjerne og de fleste målingene ble gjort ved hjelp av samme standardiserte og kvalitetskontrollerte prosedyrer. Utvalget bestod av 32 741 menn og 30 305 kvinner hvor det henholdsvis ble registrert 1037 og 338 dødsfall. Gjennomsnittlig deltakerrate var 70%. 2,1% fullførte ikke undersøkelsen. Aldersspennet ved

studiestart var 20-69 år og oppfølgingstiden seks år. KMI-gruppene som ble brukt var $KMI > 20$, $KMI 20-24$, $KMI 25-29$, $KMI 30-34$ og $KMI \geq 35$.

Alder, systolisk blodtrykk, serum kolesterol og sigarettøyking ble inkludert som mulige konfunderende faktorer. Analysen ble gjort om igjen etter ekskludering av røykere, død i løpet av de to første oppfølgingsårene (tidlig død) og disse to kategoriene kombinert. Hasardrate ble brukt for å beregne forholdet mellom KMI og dødelighet, hvor KMI-gruppen med lavest dødelighet ble brukt som referanse. Resultatene ble presentert for begge kjønn og for to aldersgrupper; unge voksne (20-44 år) og eldre voksne (45-69 år).

I den univariate analysen ble det for menn kun i den eldre gruppen sett et tydelig U-format forhold mellom KMI og dødelighet. Etter ekskludering av røykere og tidlig død forsvant U-grafen. For kvinner var U-grafen til stede for begge aldersgruppene. Lavest dødelighet blant eldre menn, uten ekskludering av røykere og tidlig død, ble sett ved KMI 29,3 (tabell 7). Konfidensintervallene var store (95% CI; 22,4-36,2). Tilsvarende tall for menn etter ekskluderingene var ikke tilgjengelig grunnet manglende sammenheng mellom KMI og dødelighet. Av samme grunn var tilsvarende data for yngre menn heller ikke tilgjengelig. Lavest dødelighet blant eldre kvinner, uten ekskluderinger, ble sett ved KMI 31,8, igjen med store konfidensintervall (95% CI; 25,5-38,2). Etter ekskludering av røykere og tidlig død sank verdien til KMI 31,5. For yngre kvinner var KMI 27,0 assosiert med lavest dødelighet (95% CI; 24,0-30,0) Etter ekskluderingene steg verdien til KMI 29,0 (95% CI; 23,6-34,5).

Tabell 7. KMI (kg/m²) med lavest risiko for død blant menn og kvinner fordelt over to aldersgrupper med 95% konfidensintervall (29).

	KMI med lavest risiko for død (95% CI)	
	Menn	
	20-44 år	45-69 år
Alle	Ikke tilgjengelig	29,3 (22,4-36,2)
Ekskludering av røykere og tidlig død	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig
	Kvinner	
	20-44 år	45-69 år
Alle	27,0 (24,0-30,0)	31,8 (25,5-38,2)
Ekskludering av røykere og tidlig død	29,0 (23,6-34,5)	31,5 (26,0-37,1)

KMI-verdiene som svarte til den lavest dødeligheten var høyere enn forventet og synes å stå i kontrast til retningslinjer for vekt.

Studie 4

Dette er en prospektiv kohortstudie av Calle et al. fra 1999 som undersøkte hvilken effekt alder, rase, kjønn, røykestatus og sykdomshistorie hadde på forholdet mellom KMI og dødelighet (30). Deltakerne ble hentet fra de 1 184 657 voksne amerikanerne i Cancer Prevention Study II, som var en prospektiv studie startet i USA i 1982. Alle rekrutterte deltakere var minst 30 år og gjennomsnittsalderen var 57 år. Data ble samlet gjennom spørreskjemaer deltakerne fylte ut. Calle et al. ekskluderte deltakere med ekstreme verdier for vekt og personer hvor vekt eller høyde ikke var kjent. Deltakere med ukjent rase eller som ikke var karakterisert som hvite eller afro-amerikanske, ble også ekskludert, i tillegg til deltakere med ukjent røykestatus og ukjent vekt før røykestart. Etter ekskluderingene bestod det endelige utvalget av 457 785 menn og 588 369 kvinner. Over 14 års oppfølgingstid ble registrert 113 517 dødsfall for menn og 88 105 dødsfall for kvinner. KMI ble kategorisert i totalt 12 grupper basert på standard KMI-klassifiseringer. Overvekt ble kategorisert i følgende tre grupper: KMI 25,0-26,4, KMI 26,5-27,9 og KMI 28,0-29,9.

Forholdet mellom KMI og dødelighet ble vurdert i relativ risiko og forskjellene i dødelighet ble vurdert mot en referansegruppe på KMI 23,5-24,9. Det ble gjort en multivariat analyse av

dataene med justering for alder, utdanningsnivå, fysisk aktivitetsnivå, alkoholinntak, sivilstatus, bruk av Aspirin, fettinntak, grønnsaksinntak, og for kvinner bruk av østrogenilskudd.

Risikoen for død økte med økt KMI for begge kjønn og for alle aldersgrupper. KMI-dødelighet forholdet ble likevel vesentlig endret av røyke- og sykdomsstatus. Lavest dødsrisiko ble sett blant dem som aldri hadde røykt og som ikke hadde historie med sykdom. Høyest risiko ble sett blant nåværende eller tidligere røykere med sykdomshistorie. For friske ikke-røykende menn ble lavest dødsrisiko sett ved KMI 23,5-24,9 og signifikant økt risiko ble sett ved KMI<22 og KMI>26,4. Lavest risiko blant friske ikke-røykende kvinner ble observert ved KMI 22,0-23,4, med signifikant økning i risiko ved KMI<20,5 og KMI>24,9. For overvektige menn varierte relativ risiko for død mellom 1,04-1,28 og for overvektige kvinner mellom 0,90-1,21 (tabell 8 og 9). Risikoen forbundet med høy KMI var større for hvite enn for afro-amerikanere.

Tabell 8. Relativ risiko for død med 95% konfidensintervall blant hvite og afro-amerikanere som aldri hadde røykt og som ikke hadde historie med sykdom, ut fra KMI (kg/m²), kjønn og alder (30).

	Relativ risiko (95% CI)		
	Menn		
	KMI 25,0-26,4	KMI 26,5-27,9	KMI 28,0-29,9
Hvite	1,04 (0,98-1,10)	1,09 (1,02-1,16)	1,28 (1,19-1,37)
Afro-amerikanske	1,20 (0,86-1,69)	1,13 (0,81-1,59)	1,28 (0,92-1,79)
	Kvinner		
	KMI 25,0-26,4	KMI 26,5-27,9	KMI 28,0-29,9
Hvite	1,07 (1,01-1,13)	1,10 (1,04-1,17)	1,21 (1,14-1,28)
Afro-amerikanske	0,90 (0,71-1,15)	0,97 (0,77-1,22)	1,08 (0,86-1,35)

Tabell 9. Relativ risiko for død med 95% konfidensintervall blant personer som aldri hadde røykt og som ikke hadde historie med sykdom, ut fra KMI (kg/m²), kjønn og alder (30).

	Relativ risiko (95% CI)		
	Menn		
	KMI 25,0-26,4	KMI 26,5-27,9	KMI 28,0-29,9
30-64 år	1,19 (1,02-1,38)	1,15 (0,98-1,34)	1,41 (1,20-1,65)
65-74 år	1,04 (0,93-1,16)	1,12 (1,00-1,26)	1,34 (1,19-1,52)
≥75 år	1,01 (0,94-1,09)	1,06 (0,97-1,15)	1,21 (1,10-1,33)
	Kvinner		
	KMI 25,0-26,4	KMI 26,5-27,9	KMI 28,0-29,9
30-64 år	1,31 (1,14-1,51)	1,33 (1,15-1,54)	1,33 (1,14-1,55)
65-74 år	0,99 (0,89-1,10)	1,04 (0,94-1,16)	1,28 (1,15-1,43)
≥75 år	1,04 (0,94-1,10)	1,07 (1,00-1,15)	1,15 (1,07-1,23)

Funnene i studien viser økt risiko for død ved moderat og alvorlig overvekt både for menn og kvinner og i alle aldersgrupper.

Studie 5

Dette er en metaanalyse av McGee et al. fra 2005 som undersøkte overvekt og fedme i forhold til total dødelighet, død av hjerte- og karsykdom og død av kreft (31). Standard KMI-klassifiseringer ble brukt for å definere disse vektgruppene (tabell 5). Data ble hentet gjennom Diverse Populations Collaboration – en database av epidemiologiske studier. 26 observasjonsstudier, som igjen bestod av 74 kohorter, dannet grunnlaget for metaanalysen. Utvalget bestod av 388 622 deltakere av begge kjønn, ulike raser og fra ulike land, blant annet USA, tidligere Jugoslavia, Skottland, Island og Norge. Total 60 374 dødsfall ble registrert. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 17 år med en variasjon på 3-36 år. I kalkulering av relativ risiko ble normalvektgruppen (KMI 18,5-24,9) brukt som referanse. I analysen ble det kontrollert for alder og røykestatus.

I overvektsgruppene ble det sett en svak beskyttende effekt mot dødelighet (tabell 10). Relativ risiko for den mannlige og kvinnelige overvektsgruppen var henholdsvis 0,97 (95% CI; 0,92-1,01) og 0,97 (95% CI; 0,93-0,99). I fedmegruppen var risikoen 1,20 for menn og 1,28 for kvinner.

Tabell 10. Relativ risiko med 95% konfidensintervall for den kvinnelige og den mannlige overvektsgruppen (KMI 25,0-<30) (31).

Relativ risiko (95% CI) for KMI 25,0-<30	
Menn	Kvinner
0,97 (0,92-1,01)	0,97 (0,93-0,99)

Fedme var assosiert med økt dødelighet, men for overvektige var det lite som tydet på økt risiko. Funnene stiller spørsmål ved om dagens klassifisering av personer som overvektige er optimal.

Studie 6

Dette er en epidemiologisk studie av Flegal et al. fra 2005 som undersøkte dødelighet assosiert med undervekt, overvekt og fedme i en amerikansk befolkningsgruppe i 2000 (36). Data ble hentet fra National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). NHANES I, II og III (1971-1975, 1976-1980, 1988-1994) ble brukt som utgangspunkt i analysene, i tillegg til dødsrater for NHANES I og II som ble registrert frem til henholdsvis 1992 og 2000. Over 2,3 millioner dødsfall dannet grunnlag for analysen. NHANES IV (1999-2002) ble brukt for å beskrive nåværende vektfordeling. Krav til utvalget var at det skulle være nasjonalt representativt og inkludere måling av høyde og vekt. Høyde og vekt ble målt med standardiserte metoder. Standard KMI-klassifiseringer ble brukt for å definere undervekt, overvekt og fedme (tabell 5). Oppfølgingstiden for NHANES I, II og III var henholdsvis ca. 10 år, ca. 14 år og ca. 9 år.

I analysen ble data fra NHANES I, II og III (1971-1975, 1976-1980, 1988-1994) brukt som utgangspunkt, i tillegg til dødsrater for NHANES I og II registrert frem til henholdsvis 1992 og 2000. Normalvektgruppen (KMI 18,5-24,9) ble brukt som referanse. Deltakerne ble delt inn i følgende tre aldersgrupper: 25-59 år, 60-69 år og ≥ 70 år. Kjønn, rase, røykestatus og alkoholinntak ble inkludert som mulige konfunderende kovariater.

Fedme var assosiert med økt dødelighet og blant undervektige oversteg risikoen vanligvis 1,00. Verdiene for relativ risiko var generelt beskjedne; vanligvis mellom 1,00 og 2,00. Overvekt var ikke assosiert med økt dødelighet i noen av NHANES-undersøkelsene. Tvert imot ble det sett en svak reduksjon i dødelighet for denne gruppen, hvor relativ risiko varierte mellom 0,66-0,95 (tabell 11). I videre analyser av røykestatus, lengde av oppfølgingstiden og vektforandringer ble det ikke funnet at disse kovariatene hadde stor innvirkning på resultatene. I forsøk på å

bruke KMI 23-<25 som referanse i stedet for KMI 18,5-<25, ble det ikke sett noen økning i estimert dødelighet i overvektsgruppen. Av de tre NHANES-undersøkelsene var det en tendens til at NHANES I viste høyere relative risikoer, som kan tyde på en mulig nedgang i relativ risiko over tid.

Tabell 11. Relativ risiko for total dødelighet med 95% konfidensintervall for overvektige (KMI 25-<30) menn og kvinner ut fra aldersgruppe. Dataene er basert på NHANES I, II og III (36).

	Relativ risiko (95% CI) for KMI 25-<30		
	25-59 år	60-69 år	≥70
Samlet	0,83 (0,65-1,06)	0,95 (0,80-1,13)	0,91 (0,83-1,01)
Kun ikke-røykere	0,66 (0,38-1,16)	0,81 (0,56-1,16)	0,90 (0,79-1,04)

Undervekt og fedme, særlig alvorlig fedme, var assosiert med økt dødelighet. Effekten fedme har på dødelighet kan ha blitt redusert over tid, muligens på grunn av medisinsk utvikling.

Studie 7

Dette er en prospektiv kohortstudie av Freedman et al. fra 2006 som hadde til hensikt å undersøke om forholdet mellom KMI og dødelighet er direkte, J- eller- U-formet, og om forholdet endres ved aldring (34). Utvalget ble hentet fra USRT-studien (US Radiologic Technologists) som bestod av sertifiserte radiologiske teknologer fra alle 50 delstater i USA. Mellom år 1983 og år 1989 ble 132 519 personer kontaktet og sendt et spørreskjema i posten omhandlende helsestatus. Personer som ikke svarte på det første spørreskjemaet ble ekskludert. I tillegg ble 4218 personer ekskludert som hadde historie med kreft eller hjerteinfarkt og 2315 personer hvor det manglet tilstrekkelig data. Det endelige utvalget bestod av 19 011 menn og 64 733 kvinner, totalt 83 744 deltakere. Aldersspennet var 22-92 år med en gjennomsnittsalder ved studiestart på 35 år for kvinner og 37 år for menn. Etter gjennomsnittlig oppfølgingstid på 14,7 år ble det for menn og kvinner henholdsvis registrert 1494 og 2278 dødsfall. Standard KMI-klassifiseringer ble brukt i analysene, men med en to- eller tredeling av hver gruppe. Overvektsgruppen inkluderte KMI 25,0-26,9 og KMI 27-29,9. KMI 21,0-22,9 ble brukt som referansegruppe.

Forholdet mellom KMI og total dødelighet ble beregnet for menn og kvinner i alle aldre kombinert, for deltakere <55 år og >55 år, og separat for afro-amerikanere. Flertallet av deltakerne var hvite og <55 år ved studiestart. Utdanning, røykestatus og alkoholinntak ble også

inkludert som mulige konfunderende kovariater. Analysene ble utført om igjen etter ekskludering av røykere og død i løpet av de fem første oppfølgingsårene (tidlig død).

Relativ risiko for død var for begge kjønn generelt J-formet. Den laveste dødsrisikoen blant menn ble sett i overvektgruppen (KMI 25,0-29,9) (tabell 12). Resultatene ble ikke vesentlig forandret ved eksklusjon av røykere og tidlig død. For ikke-røykende menn <55 år med eksklusjon av tidlig død, steg dødsrisikoen ved KMI>23, mens for menn <55 år begynte ikke risikoen å stige før ved KMI>30. Blant afro-amerikanske menn fulgte resultatene samme mønster som for alle menn.

Blant kvinner ble lavest dødsrisiko sett i normalvektgruppen (KMI 18,5-24,9). Undervektige, overvektige og fete hadde økt risiko (tabell 12). Lignende risikofordeling ble sett ved eksklusjon av røykere. Ved eksklusjon også av tidlig død ble den minimale dødsrisikoen forflyttet til nedre del av normalvektgruppen (KMI 18,5-20,9) med kun marginal økt risiko blant undervektige. Blant ikke-røykende kvinner <55 år med eksklusjon av tidlig død, begynte dødsrisikoen å stige ved KMI>21. Blant kvinner >55 år steg risikoen ved KMI≥25. Blant afro-amerikanske kvinner var risikoen generelt noe høyere sammenlignet med den totale kvinnegruppen.

Tabell 12. Relativ risiko for total dødelighet med 95% konfidensintervall for kvinner og menn med KMI 25,0-29,9 (34).

	Relativ risiko (95% CI)	
	Menn	
	KMI 25,0-26,9	KMI 27,0-29,9
Alle	0,79 (0,67-0,94)	0,88 (0,74-1,05)
Ikke-røykere	0,71 (0,49-1,02)	0,84 (0,58-1,22)
Ikke-røykere med ekskludering av tidlig død	0,80 (0,53-1,20)	0,87 (0,57-1,32)
Afro-amerikanere	1,00 (0,42-2,40)	0,87 (0,35-2,16)
Ikke-røykende <55 år med ekskludering av tidlig død	1,17 (0,65-2,12)	1,17 (0,63-2,20)
Ikke-røykere >55 år med ekskludering av tidlig død	0,57 (0,32-1,01)	0,68 (0,38-1,21)
	Kvinner	
	KMI 25,0-26,9	KMI 27,0-29,9
Alle	1,15 (0,99-1,34)	1,38 (1,18-1,60)
Ikke-røykere	1,30 (1,02-1,65)	1,36 (1,07-1,74)
Ikke-røykere og ekskludering av tidlig død	1,30 (1,00-1,69)	1,40 (1,08-1,82)
Afro-amerikanere	0,85 (0,28-2,46)	1,64 (0,69-3,94)
Ikke-røykende <55 år med ekskludering av tidlig død	1,30 (0,90-1,89)	1,55 (1,08-2,24)
Ikke-røykere >55 år med ekskludering av tidlig død	1,30 (0,90-1,89)	1,29 (0,89-1,87)

For yngre og middelaldrende kvinner og menn var risikoen for død direkte relatert til KMI, men for eldre ble det observert et mer komplisert forhold.

Studie 8

Dette er en epidemiologisk studie av Berrington de Gonzalez et al. fra 2006 (32). Hensikten med studien var å vurdere optimal KMI i forhold til total dødelighet og å angi stabile estimater på dødsrisikoen ved overvekt, fedme og alvorlig fedme. Utvalget ble hentet fra National Cancer Institute Cohort Consortium, som er en sammenslutning som inkluderer data fra fire kontinenter (63). Det ble stilt en rekke krav til de inkluderte studiene: 1) over 5 år oppfølgingstid, 2) mer

enn 1000 dødsfall blant deltakerne, 3) studiestart ikke tidligere enn 1970, 4) informasjon om høyde, vekt og røykestatus, 5) alder <85 år og 6) KMI ≥ 15 og ≤ 50 (32). Studien ble begrenset til ikke-spanske hvite voksne. Det endelige utvalget ble hentet fra 19 prospektive studier, hovedsakelig utformet for å studere kreft, som inkluderte 1,46 millioner deltakere. 58% av deltakerne var kvinner. Aldersspennet var 19-84 år og median alder 58 år. Oppfølgingstiden varierte fra 5 år til 28 år med gjennomsnitt på 10 år. 160 087 dødsfall ble registrert. Standard KMI-klassifiseringer ble brukt, men med en oppstyking av hver av gruppene. Overvektgruppen inkluderte KMI 25,0-27,4 og KMI 27,5-29,9. Alle studiene utenom én baserte seg på selvrappertert data.

Hasardrate ble brukt for å beregne forholdet mellom KMI og dødelighet. KMI 22,5-24,9 ble brukt som referansegruppe da denne gruppen ved innledende analyser ble vist å være assosiert med lavest dødelighet. I analysen ble det justert for fysisk aktivitetsnivå, alkoholinntak, utdanningsnivå og sivilstatus. KMI for hver deltaker ble generert og justert etter data om høyde og vekt fra NHANES-undersøkelsene.

For kvinner og menn var det stor likhet i forholdet mellom KMI og dødelighet. For å øke den statistiske styrken ble risikoverdiene for begge kjønn derfor slått sammen. Lavest dødelighet ble generelt sett ved KMI 22,5-24,9. Da analysen ble begrenset til friske deltakere som ikke røyket, bredte verdiene seg til KMI 20,0-24,9. Risikoen for overvektige kvinner som var friske og ikke-røykende var samlet for begge overvektsgruppene og for alle aldre 1,13 (95% CI; 1,09-1,17), med lignende resultat for menn (tabell 13). For fedme grad 1, 2 og 3 var risikoen henholdsvis 1,44, 1,88 og 2,51. Assosiasjonen mellom KMI og dødelighet for dem med $KMI \geq 25$ var sterkest blant deltakere som ved studiestart var yngre enn 50 år. I tabell 13 presenteres hasardrate for friske, ikke-røykende deltakere.

Tabell 13. Estimert hasardrate med 95% konfidensintervall for total dødelighet blant friske ikke-røykende deltakere, i henhold til KMI og alder ved studiestart. Deltakerne ble vurdert som friske hvis de ved studiestart ikke hadde kreft eller hjertesykdom (32).

Alder	Relativ risiko (95% CI)	
	KMI 25,0-27,4	KMI 27,5-29,9
20-49 år	1,30 (1,19-1,43)	1,44 (1,29-1,61)
50-59 år	1,10 (1,03-1,17)	1,22 (1,13-1,31)
60-69 år	1,03 (0,99-1,08)	1,15 (1,09-1,21)
70-84 år	1,04 (0,96-1,13)	1,15 (1,04-1,26)

Blant hvite voksne var overvekt, fedme og muligens undervekt assosiert med økt total dødelighet.

Studie 9

Dette er en metaanalyse av Flegal et al. fra 2013 som hadde til hensikt å oppsummere rapportert hasardrate for total dødelighet blant personer med overvekt og fedme (33). Litteratursøket ble utført i september 2012 i databasene PubMed og EMBASE. Prospektive studier av generelle voksne befolkningsgrupper ble inkludert og det krevdes at studiene brukte standard KMI-klassifiseringer. Studier av deltakere med spesielle medisinske tilstander, ble ikke tatt med. Data ble samlet inn av én person, men ble deretter sett gjennom av tre uavhengige personer. 97 studier ble beholdt for analyse, som ga et totalt utvalgt på mer enn 2,88 millioner personer og mer enn 270 000 dødsfall. Deltakerne kom fra et stort geografisk område; Nord-Amerika, Europa, Asia og Australia.

Studier ble ansett som tilstrekkelig justerte (53 studier) hvis det var justert for alder, kjønn og røykestatus og ikke justert for faktorer i årsaksforholdet mellom fedme og dødelighet, eller hvis det i studien var vist at justeringene for å unngå bias hadde liten effekt på funnene. Mulige overjusterte studier (34 studier) var studier hvor det var justert for faktorer som hypertensjon, som anses for å være i årsaksforholdet mellom fedme og dødelighet. Mulige underjusterte studier (10 studier) var studier hvor det ikke var justert for alder, kjønn og røykestatus.

Hasardrate ble kategorisert ut fra justeringsnivå og om dataene var målt eller selvrapporterte (tabell 14). I studiene som ble ansett som tilstrekkelig justerte var hasardrate for overvektige, sammenlagt for alle aldre, 0,94 (95% CI; 0,90-0,97). I analyse kun av selvrapporterte data var

raten 0,92 og kun av målte data var den 0,95. Til sammenligning var hasardrate for personer med fedme grad 1 (KMI 30-<35) lik 0,97 (95% CI; 0,90-1,04) og for alle fedmegrader sammenlagt var raten 1,21 (95% CI; 1,12-1,31). I analysen av alle studiene ble det vist samme generelle mønster som i analysen kun av de tilstrekkelig justerte studiene; overvekt ble vist å ha en beskyttende effekt på dødelighet. Heterogenitet mellom studiene var statistisk signifikant i de fleste KMI-gruppene, men dette syntes å ha liten effekt på resultatene i metaanalysen.

Tabell 14. Sammenlagt hasardratio med 95% konfidensintervall for total dødelighet blant overvektige (KMI 25-<30) sammenlignet med normalvektige (KMI 18,5-<25,0) (33).

	Sammenlagt hasardrate (95% CI) for KMI 25-<30		
	Selvrapportert eller målt høyde og vekt	Selvrapportert høyde og vekt	Målt høyde og vekt
Alle aldre	0,94 (0,90-0,97)*	0,92 (0,88-0,96)*	0,95 (0,90-1,01)*
25-64 år eller 40-80 år	0,95 (0,91-0,99)*	0,93 (0,88-0,98)*	0,96 (0,91-1,02)*
≥65 år	0,90 (0,86-0,95)	0,90 (0,84-0,96)	0,91 (0,84-0,98)

*Indikerer signifikant heterogenitet ($P < 0,05$)

Relatert til normalvekt var fedme grad 2 og 3 assosiert med signifikant høyere total dødelighet. Fedme grad 1 var generelt ikke assosiert med økt dødelighet, og overvekt var assosiert med signifikant lavere total dødelighet.

Studie 10

Dette er en metaanalyse av Global BMI Mortality Collaboration fra 2016 som undersøkte hvilken betydning overvekt og fedme har for dødelighet på tvers av ulike befolkningsgrupper (37). Litteratursøket ble utført i MEDLINE, Embase, og Scopus. Inklusjonskriteriene var; 1) prospektive studier med $\geq 100\,000$ deltakere ved studiestart, 2) studier publisert i tidsintervallet 1970-2015, 3) informasjon om høyde, vekt, alder, kjønn, 4) studier hvor deltakerne ikke ble valgt på bakgrunn av tidligere sykdom, 5) rapportert total eller årsaksspesifikk dødelighet og 6) median oppfølgingstid ≥ 5 år. Deltakere ble ekskludert dersom de hadde $KMI < 15$ eller ≥ 60 , alder ved studiestart < 20 år eller > 90 år. Utvalget inkluderte data for 10,6 millioner voksne i 239 prospektive kohortstudier i 32 land, hovedsakelig lokalisert i Asia, Australia og New Zealand, Europa og Nord-Amerika. For å begrense konfundering og omvendt kausalitet ble analysene begrenset til personer som aldri hadde røyk, som ikke hadde eksisterende sykdom og som ble fulgt utover de første fem oppfølgingsdagene. Ca. 4 millioner deltakere, hvorav

385 879 rapporterte dødsfall, falt innenfor disse kategoriene og dannet grunnlaget for analysen. Median oppfølgingstid var 13,7 år. Standard KMI-klassifiseringer ble brukt i metaanalysen, men med en todeling av overvektsgruppen: KMI 25,0-<27,5 og KMI 27,5-<30. KMI-gruppen med størst antall deltakere ble valgt som referansegruppe.

For ikke-røykere uten sykdom og med ekskludering av de fem første oppfølgingsårene var total dødelighet lavest ved KMI 20,0-<25,0. Risikoen steg signifikant både under og over dette området. Samlet dødsrisiko for begge overvektsgruppene var 1,11 (95% CI; 1,10-1,11) (tabell 15). For KMI 25,0-27,5 var risikoen 1,07 (95% CI; 1,07-1,08) og for KMI 27,5-30,0 var risikoen 1,20 (95% CI; 1,18-1,22).

Tabell 15. Hasardrate for total dødelighet blant overvektige (KMI 25-<30) (37).

	Hasardrate (95% CI) for KMI 25-<30
Ekskluderinger	
Ingen	0,95 (0,94-0,97)
Sykdom	0,95 (0,95-0,96)
Sykdom og justert for røykestatus	0,99 (0,98-1,00)
Sykdom, tidlig død og justert for røykestatus	1,03 (1,01-1,04)
Sykdom, tidlig død og tidligere eller nåværende røykere*	1,11 (1,10-1,11)

**Den primært angitte analysen*

I det spesifiserte utvalget på 4 millioner var hasardraten for overvektsgruppen i stor grad lik i Europa, Nord-Amerika, Øst-Asia, og Australia og New Zealand (tabell 16). Antall dødsfall i Sør-Asia var for lavt til å være reliabelt. Til tross for store likheter mellom de geografiske områdene ble det for deltakere med KMI>25 likevel sett noe høyere dødsrisiko i Europa enn i Nord-Amerika. For alle regionene sammenlagt var det for deltakere med KMI>25 betydelig høyere dødsrisiko blant yngre enn blant eldre og betydelig høyere risiko blant menn enn blant kvinner. Fordi det var langt flere kvinner enn menn i analysen lignet hasardraten blant alle deltakerne på hasardraten kun for kvinner.

Tabell 16. Hasardratio med 95% konfidensintervall for total dødelighet blant ikke-røykende overvektige (KMI 25-<27,5 og KMI 27,5-<30) med ekskludering av deltakere med kronisk sykdom ved studiestart og de fem første oppfølgingsårene, etter geografisk område.

Referansegruppen er KMI 22,5-<25 (37).

	Hasardrate (95% CI)	
	KMI 25,0-<27,5	KMI 27,5-<30
Alle regioner samlet	1,07 (1,07-1,08)	1,20 (1,18-1,22)
Europa¹	1,07 (1,06-1,09)	1,21 (1,18-1,25)
Nord-Amerika²	1,06 (1,04-1,07)	1,17 (1,12-1,22)
Øst-Asia³	1,07 (1,04-1,11)	1,28 (1,21-1,35)

¹89 studier, ²40 studier, ³46 studier

Overvekt og fedme var assosiert med økt dødelighet og disse funnene var stort sett å se både i Nord-Amerika, Europa, Asia, og Australia og New Zealand.

4 Diskusjon

Hovedfunn

I de ti inkluderte studiene var sammenhengen mellom overvekt og total dødelighet ikke entydig. Overvekt var i fire av studiene assosiert med økt dødelighet (28,30,32,37). I en av disse studiene ble sammenhengen kun sett blant de yngre deltakerne og i en annen studie var sammenhengen kun til stede i øvre del av overvektgruppen (28). I en studie var assosiasjon kun til stede blant kvinner og i to av studiene var assosiasjonen ikke til stede (29,34,35). I de resterende tre studiene ble det observert en beskyttende effekt av overvekt på dødelighet (31,33,36).

Funnene fra studiene i denne oppgaven må diskuteres i forhold til mulige forklaringsvariabler og konfunderende faktorer, annen litteratur og mot styrker og svakheter ved studiene. Videre følger diskusjon av resultatene i forhold til disse punktene.

Forklaringsvariabler og konfunderende faktorer

Røykestatus, sykdom og tidlig død

I ni av ti av studiene i denne oppgaven ble det kontrollert for røykestatus, sykdom og/eller tidlig død. Kontroll for disse faktorene er basert på antakelsen om at anbefalinger for hva som er optimal KMI er mest valide når de er tuftet på studier av friske ikke-røykende personer. Sigarettøyk og sykdom er prediksjoner for tynnhet og tidlig død, og lav vekt som følge av disse faktorene kan gi økte dødelighetsrater for lave KMI-verdier. Da problemstillingen omhandler overvektige og ikke personer i den lave enden av KMI-spekteret, kan det stilles spørsmål ved om forholdet mellom overvekt og total dødelighet som ble funnet i oppgaven ville blitt forandret dersom ingen av studiene hadde ekskludert for av en eller flere av de overnevnte faktorene.

Hvilken påvirkning røykestatus har på forholdet mellom KMI og dødelighet ble spesifikt utforsket i en metaanalyse av BMI in Diverse Populations Collaborative Group (64). Ved kontroll av røykere ble det i studien vist en økning i KMI-verdien assosiert med lavest dødelighet. Den generelle formen på forholdet mellom KMI og dødelighet ble likevel ikke endret. Lignende resultater ble i denne oppgaven sett i studien av Flegal et al. fra 2005 (36). I studien av Freedman et al. ble det, både ved eksklusjon av røykere og tidlig død, heller ikke sett vesentlige forandringer i resultatene. I to av studiene i oppgaven ble det likevel sett en økning i dødelighet blant røykere og personer med sykdom sammenlignet med friske ikke-røykere (28,30). I hvilken grad dette påvirket forholdet mellom overvekt og total dødelighet, er uklart.

Kjønn

Studien av Freedman et al. var den eneste studien hvor assosiasjonen mellom overvekt og dødelighet var positiv for det ene kjønn og negativ for det andre (34). I motsetning til litteraturen som innledningsvis ble presentert om at kvinner tolererer overvekt bedre enn menn, ble den negative effekten sett hos nettopp menn. Det er uklart om det kan være noen spesifikke årsaker til disse funnene. Kjønnsmessige forskjeller i dødsrisikoen blant overvektige ble også observert i andre studier. Her så imidlertid forskjellene ikke ut til å utgjøre noen forandring i den overordnede assosiasjonen mellom overvekt og dødelighet, altså om assosiasjonen var positiv, negativ eller fraværende (29,30,37). I studiene hvor det ikke ble presentert resultater spesifikt for begge kjønn ble det enten justert for kjønn eller så var resultatene for kjønnene så like at de ble slått sammen (32,33,36). I studiene av Menotti et.al og Troiano et al. kunne kjønnsmessige forskjeller ikke estimeres da analysene hovedsakelig var tuftet på menn (28,35). Basert på funnene om at kvinner tolererer overvekt bedre enn menn, er dette en svakhet ved studiene som må tas i betraktning i tolkningen av resultatene.

Alder

Som beskrevet innledningsvis er det for eldre foreslått at normalverdier for KMI er 24-29 kg/m² (13). I dette forslaget ligger en antydning om at forholdet mellom overvekt og dødelighet endres i positiv retning ved aldring. Denne antydningen ble støttet i en studie av Allison et al. som vurderte sammenhengen mellom KMI og total dødelighet blant personer ≥ 70 år (65). I studien ble KMI assosiert med lavest dødelighet for menn og kvinner sett i henholdsvis overvektgruppen og fedmegruppen.

Antydningen om at forholdet mellom overvekt og dødelighet endres i positiv retning ved aldring ble i studien av Freedman et al. tydelig støttet i analysen av de mannlige deltakerne (34). En positiv endring i overvekt-dødelighet forholdet ved aldring ble også sett i studien av Berrington de Gonzalez et al. og trolig i studien av Seccareccia et al. (29,32). I studien av Flegal et al. fra 2013 var den signifikant lavere dødeligheten blant overvektige enda lavere for personer ≥ 65 år sammenlignet med verdien for deltakere i alle aldre (33). I studien av Flegal et al. fra 2005 derimot, hadde den yngste aldersgruppen størst beskyttende effekt av overvekt (36). Det er uklart om det er spesifikke årsaker til dette omvendte funnet. I flere av de andre studiene ble ikke resultatene presentert for ulike aldersgrupper (28,30,31,35,37). Spørsmålet om hvilken effekt aldring har på forholdet mellom overvekt og dødelighet kunne derfor vanskelig besvares ut fra disse studiene. I de samme studiene ble det imidlertid justert for alder. Det betyr at

funnene i denne oppgaven om sammenhengen mellom overvekt og total dødelighet trolig ikke ville blitt endret dersom studiene utelukkende hadde undersøkt yngre aldersgrupper.

Etnisitet

De ti inkluderte studiene i oppgaven bestod av deltakere med ulik etnisitet. To av studiene undersøkte italienske befolkningsgrupper, tre av studiene undersøkte amerikanske grupper og de resterende undersøkte befolkninger fra ulike land og/eller verdensdeler. Etniske forskjeller kan være en forklaring på at studiene viser ulik sammenheng mellom overvekt og total dødelighet. Dette kan utdypende forklares ved at ulike områder kan ha forskjellige underliggende dødsårsaker, som kan påvirke KMI-dødelighet forholdet (37). Til tross for dette ble det i studien av Global BMI Mortality Collaboration vist at assosiasjonen mellom overvekt og økt dødelighet stort sett var til stede over fire kontinenter; Europa, Nord-Amerika, Øst-Asia, og Australia og New Zealand (37). De mer spesifikke dataene viser likevel at øst-asiater ved KMI 27,5-<30 har høyere dødelighet sammenlignet med de andre etniske gruppene innenfor denne KMI-gruppen. Dette funnet samsvarer med det som innledningsvis ble beskrevet om at asiater ser ut til å tåle overvekt dårligere enn andre etniske grupper (1,11,14-16). Funnene i studien av Global BMI Mortality Collaboration var likevel ikke gjeldende for Sør-Asia, som er en begrensning ved studien.

I en studie av Wei Zheng et al. med over 1 million asiatiske deltakere ble det for øst-asiatene sett økt dødelighet ved $KMI < 22,6$ og $KMI > 27,5$, som kan beskrives som tilsvarende det som ses i hvite befolkningsgrupper (66). For personer fra de sør-asiatiske landene India og Bangladesh ble det imidlertid kun sett økt dødelighet ved $KMI \leq 20$ og ikke for høyere verdier. Funnene antyder at det for forholdet mellom overvekt og total dødelighet kan være etniske variasjoner innenfor Asia og for å fange opp disse forskjellene må ulike områder analyseres hver for seg og ikke som helhet.

Det ble i to av studiene gjort spesifikke analyser kun av afro-amerikanere (30,34). I studien av Calle et al. var overvekt blant afro-amerikanske menn forbundet med høyere dødelighet sammenlignet med hvite menn (30). Blant kvinnene ble det motsatte observert; overvekt hadde generelt en beskyttende effekt hos afro-amerikanere. De omvendte funnene for menn og kvinner kan forklares ved at kvinner i studien av Calle et al. er vist å tåle overvekt bedre enn menn og at dette ser ut til å være spesielt gjeldende for afro-amerikanere. I studien av Freedman et al. ble det blant afro-amerikanske kvinner også vist en beskyttende effekt av overvekt, men

kun for KMI 25,0-26,9 (34). Afro-amerikanske menn hadde ikke økt risiko for død i noen av overvektsgruppene. Ulikhetene i funnene i de to studiene kan forklares med at den afro-amerikanske gruppen i studien av Freedman et al. ble sammenlignet med hele utvalget og ikke utelukkende mot hvite deltakere, slik som i studien av Calle et al.

Uavhengig av hvilken retning funnene har, gis det her antydning om at forholdet mellom overvekt og total dødelighet er ulikt for afro-amerikanere sammenlignet med hvite. Disse ulikhetene ville ikke blitt fanget opp dersom utvalget kun hadde blitt analysert som helhet og ikke separat for afro-amerikanere. Dette leder til en viktig begrensning ved studiene av McGee et al. og Flegal et al. fra 2013 (31,33). Utvalget i disse studiene kom fra flere etniske grupper fra ulike land og ulike verdensdeler. Likevel ble ingen etniske grupper i disse studiene analysert separat, som betyr at mulige etniske variasjoner ikke ble fanget opp. I vurdering av resultatene fra disse to studiene, som begge fant en beskyttende effekt av overvekt på dødelighet, må det derfor tas i betraktning at resultatene ikke nødvendigvis kan overføres til alle de undersøkte etniske gruppene.

Målinger for å vurdere overvekt

KMI måler verken kroppssammensetning eller fettfordeling og det kan derfor stilles spørsmål ved nøyaktigheten til KMI som et mål på vektrelatert helserisiko. I en studie av Romero-Corral et al. ble korrelasjonen mellom KMI og målinger av fettmasse undersøkt (67). Fedme ble definert som $KMI \geq 30$ og som fettmasse $>25\%$ for menn og fettmasse $>35\%$ for kvinner. I studien ble KMI vist å ha en uakseptabel lav følsomhet for å oppdage overflødig fettmasse. Mer enn halvparten av personene som ved måling av fettmasse ble karakterisert som fete, ble ved måling av KMI karakterisert som normal- eller overvektige. Funnene antyder at forekomsten av fedme kan være slående høyere enn det som blir estimert ved måling av KMI. Følgelig er det mulig at en stor andel av personene som i studiene i denne oppgaven ble karakterisert som overvektige, ut fra fettmasse ville blitt karakterisert som fete. Den økte risikoen for død som i flere studier ble observert i overvektsgruppen, kan dermed være misvisende ved at den muligens inkluderer data både for personer med overvekt og fedme. Dette er en vesentlig svakhet ved resultatene i oppgaven.

I andre studier er KMI vurdert mot måling av midjeomkrets og midje-hofte ratio. Carmienke et al. demonstrerte at assosiasjonen mellom de ulike parameterne og total dødelighet var svært lik og ingen parametere ble vist å være bedre enn andre for å estimere dødelighet (68). For mer

nøyaktig å estimere dødsrisikoen ved fedme ble det likevel indikert at det kan være hensiktsmessig å kombinere KMI med parametre som måler abdominal fedme. Lignende resultater ble vist i studien av Pischon et al. (69). Her ble det funnet en positiv assosiasjon mellom midjemål og risikoen for død blant normalvektige. Funnene antyder at måling både av generell og abdominal fedme, særlig blant dem med lavere KMI, gir en bedre vurdering av risikoen for død enn måling av generell fedme alene. Dette leder til en viktig svakhet ved resultatene i denne oppgaven. Personer med abdominal fedme, uavhengig om de ut fra KMI defineres som normal- eller overvektige, er vist å ha betydelig økt risiko for metabolske forstyrrelser. Da KMI er et mål for generell og ikke abdominal fedme, vil bruk av denne parameteren alene trolig føre til at en gruppe individer med forhøyet sykdomsrisiko vil overses. I studien av Pischon et al. argumenteres det at dette kan være en forklaring på hvorfor studier ikke har klart å vise en lineær sammenheng mellom KMI og risiko for død over hele KMI-spekteret.

KMI-grupperinger og referansegrupper

For studiene i oppgaven som har estimert risikoen for død i ulike KMI-grupper, er standard KMI-klassifiseringer brukt som utgangspunkt. Likevel er overvektgruppen i flere av studiene delt i ulike undergrupper (29,32,34,37). I disse studiene er det i tillegg brukt ulike referansegrupper. Dette er en svakhet for resultatene i oppgaven da ulike KMI-klassifiseringer kan gjøre at resultatene fremstår mer variable og de kan være vanskeligere å sammenligne (33). De ulike KMI-grupperingene og referansegruppene i studiene kan derfor ha vært kilde til at det i studiene ble demonstrert ulike sammenhenger mellom overvekt og total dødelighet. Fire av studiene definerte imidlertid de overvektige kun i én gruppe (KMI 25-<30) og brukte normalvektgruppen som referanse (KMI 18,5-<25,0) (31,33,36,37). Dette gjør at disse studiene er mer sammenlignbare enn de øvrige studiene.

Vekthistorikk og vektforandringer

Som beskrevet innledningsvis er det vist at vekt har størst betydning som helserisiko dersom den øker over tid (6). I tillegg er det i studier vist at store svingninger i vekt kan gi økt risiko for hjerte- og karsykdom og død, uavhengig av fedme og utvikling av kroppsvekten over tid (70,71,72). I andre studier er det vist at vektstatus som ung voksen har betydning for dødsrisikoen i moden alder (73). Det kan også stilles spørsmål om hvilken effekt forhøyet kroppsvekt i barne- eller ungdomsårene har på sannsynligheten for sykdom eller død i voksen alder (74).

Funnene presentert i avsnittet over tyder på at vekthistorikk og vektforandringer kan være viktige faktorer i forholdet mellom KMI og dødelighet. Disse faktorene er imidlertid ikke tatt hensyn til i de undersøkte studiene i denne oppgaven. Det er fordi datagrunnlaget for studiene ble innhentet ved studiestart og følgelig var det ikke mulig å vite om deltakernes vekt endret seg i løpet av oppfølgingstiden. I denne forstand er lang oppfølgingstid negativt da dette kan øke sannsynligheten for vektforandringer. Manglende justering for vekthistorikk og vektforandringer i de inkluderte studiene kan være mulige forklaringer på de motstridende funnene som ble sett for forholdet mellom overvekt og total dødelighet. Det er mulig at overvekt-dødelighet forholdene i studiene hadde blitt endret dersom vektverdier hadde blitt samlet inn gjentatte ganger i løpet av oppfølgingstiden.

Fysisk aktivitetsnivå

Fysisk aktivitet er vist å redusere risikoen for utvikling av type 2-diabetes, hjerte- og karsykdom, muskel- og skjelettlidelser, flere kreftformer, samt depresjon (1). Herunder har fysisk aktivitet en gunstig virkning på blodlipider, blodsukkeret, blodtrykket, koagulasjonssystemet og insulinfølsomhet (7). På bakgrunn av disse sammenhengene er vurdering av fysisk aktivitetsnivå en viktig faktor i vurdering av helserisikoen ved overvekt. Følgelig kan forskjeller i fysisk aktivitetsnivå være en årsak til ulikhetene som i denne oppgaven ble observert om forholdet mellom overvekt og total dødelighet. Dette gjelder imidlertid ikke for resultatene fra studiene av Calle et al. og Berrington de Gonzalez et al., hvor det i analysene ble justert for fysisk aktivitet.

Alkoholinntak

Inntak av alkoholholdige drikker i moderate mengder kan være assosiert med en mulig gunstig helseeffekt (7). Et høyere inntak er imidlertid sterkt assosiert med skadelige effekter og det er vist at både akutte og kroniske alkoholskader bidrar betydelig til sykelighet, dødelighet og sosiale problemer. Mekanismene bak de skadelige effektene inkluderer blant annet endret oksidativt stress og toksiske skader på celler. Basert på disse effektene er alkoholinntak trolig en faktor som spiller inn på forholdet mellom overvekt og total dødelighet. I seks av de ti inkluderte studiene i denne oppgaven ble det ikke justert for alkoholinntak (28,29,31,33,35,37). Det er derfor mulig at resultatene fra disse studiene om forholdet mellom overvekt og total dødelighet ville vært annerledes dersom alkoholinntak hadde blitt vurdert.

Styrker og begrensninger ved studiene

Noen av styrkene og begrensningene ved studiene er allerede tatt opp i beskrivelsen av forklaringsvariabler og konfunderende faktorer. I tillegg til disse styrkene og begrensningene vil følgende faktorer videre vurderes: Studietype, lengde på oppfølgingstiden, egenskaper ved utvalget og målte eller selvrappporterte data.

Studietype

Halvparten av studiene i oppgaven var metaanalyser. Fordelen med metaanalyser er at de oppsummerer kunnskap fra flere studier og gir en objektiv og systematisk tilnærming til problemstillingen (28). I tillegg er det mulig å vurdere heterogeniteten mellom studiene i analysen. Ulemper med metaanalyser er at populasjonene og studiedesignene ofte er veldig ulike, som kan gjøre det problematisk å sammenstille resultatene. Når flere metaanalyser sammenlignes, slik det gjøres i denne oppgaven, kan det bli enda mer problematisk. Publikasjonsbias kan også være et problem i metaanalyser (75). Det kan likevel hevdes at dette ikke var et problem i metaanalysene inkludert i denne oppgaven. I studien av Troiano et al. argumenteres det at forholdet mellom KMI og dødelighet er et kontroversielt tema, som kan føre til at resultater i begge retninger, samt nulleffekter, publiseres. For å undersøke KMI-dødelighet forholdet kreves det i tillegg store epidemiologiske studier, og tiden og pengene som brukes på slike studier kan skape et press om å publisere resultatene uansett utfall.

De resterende fem studiene i oppgaven var observasjonelle epidemiologiske studier. Det kan være grunn til å tillegge disse studiene mindre vekt enn metaanalysene grunnet forskjellene i omfanget mellom disse studietypene.

Lengde på oppfølgingstiden

Lengden på oppfølgingstiden kan ha betydning for resultatene da det ved lengre oppfølgingstid trolig vil registreres flere dødsfall. De fleste studiene i oppgaven hadde en gjennomsnittlig oppfølgingstid på rundt 10-15 år. Unntaket var studien av Seccareccia et al., hvor deltakerne kun ble fulgt over seks år (29). De høye KMI-verdiene som i denne studien var assosiert med lavest dødelighet, må derfor tolkes med forsiktighet. Konfidensintervallene i denne studien var i tillegg store, som forsterker utsagnet om at resultatene må tolkes forsiktig.

Egenskaper ved utvalget

Styrken til resultatene tufter delvis på utvalgsstørrelsen. Ved et lite utvalg vil det være større usikkerhet rundt resultatene og ved et stort utvalg vil det være mindre usikkerhet. Utvalgsstørrelsen i de ti inkluderte studiene varierte stort; fra 9441 deltakere til 4 millioner deltakere. Fem av studiene hadde et utvalg på over 1 million deltakere (30,32,33,37). Studiene av Menotti et.al, Seccareccia et al. og Freedman et al. hadde de minste utvalgene (29,34,35). Det kan være hensiktsmessig å tillegge disse resultatene mindre betydning enn resultatene fra de andre studiene.

Målet med mange studier er å kunne generalisere resultatene fra utvalg til populasjon. I hvilken grad resultatene kan generaliseres avhenger av hvor representativt utvalget er for populasjonen. Resultatene i studiene av Menotti et.al og Troiano et al. var kun gjeldende for menn og resultatene kan derfor ikke overføres til en større populasjon (28,35). Det kan også stilles spørsmål ved utvalget i studien av Freedman et al. som bestod av radiologiske teknologer i USA. Teknologene var hentet fra alle 50 delstatene, som er en styrke. Utvalg som utelukkende består av én yrkesgruppe vil likevel trolig ikke fange opp ulikheter i sosioøkonomisk status, som er vist å ha sammenheng med helsestatus. Flere av studiene i oppgaven inkluderte utvalg fra flere land og/eller verdensdeler (31,33,37). Dette er en styrke ved disse studiene da det øker evnen til å kunne generalisere resultatene til flere befolkningsgrupper. For å utvikle internasjonale strategier mot overvekt og fedme er det i tillegg nødvendig å vite hvordan assosiasjonen mellom KMI og dødelighet varierer i ulike geografiske områder og verdensdeler.

Målte eller selvrapporterte data

Feil i selvrapporterte data kan være en kilde til bias. Slike feil er vist å kunne variere ut fra alder, kjønn, rase, målte data og datainnsamlingsmetode, og kan resultere i betydelig feilklassifisering av personer til ukorrekte KMI-grupper (76,77). Tre av studiene i oppgaven hadde målte data, tre hadde selvrapporterte data, en hadde både selvrapporterte og målte data og i tre studier var det ukjent hvilken type data som ble brukt. I studien som inkluderte begge type data ble det generelt sett lavere hasardrate og mindre heterogenitet i studiene som brukte målte data enn i studiene som brukte selvrapporterte data (33). Denne forskjellen indikerer at studiene som utelukkende eller hovedsakelig brukte selvrapporterte data, kan ha overestimert risikoen for død i de ulike KMI-gruppene. Studiene dette gjelder konkluderte generelt at overvekt var assosiert med økt dødelighet (30,34,32).

Resultatenes betydning og videre forskning

Grunnet varierende resultater og følgelig vanskeligheter med å fastslå et tydelig forhold mellom overvekt og total dødelighet, kan resultatene ikke tillegges noen praktisk anvendelse. Etter hva som går frem i diskusjonen kan resultatene likevel peke i retning av at vektrelatert helserisiko må vurderes individuelt og ikke entydig basert på KMI.

For å kunne fastslå et tydelig forhold mellom overvekt og total dødelighet er det nødvendig med mer forskning. Trolig vil det særlig være hensiktsmessig med studier som kombinerer KMI med parametre for abdominal fedme. For at fremtidige studier skal være sammenlignbare med eksisterende forskning er det fordelaktig at de metodisk sett har store likheter og at de bruker standard KMI-klassifiseringer.

5 Konklusjon

Sammenhengen mellom overvekt og total dødelighet var ikke entydig. I noen studier ble overvekt vist å være assosiert med økt dødelighet, i noen studier var assosiasjonen ikke til stede og i andre studier hadde overvekt en beskyttende effekt på dødelighet. Det så også ut til å være variasjoner i dødsrisikoen innenfor overvektsgruppen. Resultatene fra studiene tyder på et komplisert og sammensatt forhold mellom overvekt og total dødelighet. Vektforandringer og manglende justering av fysisk aktivitetsnivå var noen av faktorene som så ut til å spille inn på forholdet, men som i studiene ikke tydelig ble diskutert som forklaringsvariabler. Det påpekes i tillegg tydelige svakheter ved KMI for å forutsi vektrelatert helserisiko.

Referanseliste

1. Helsedirektoratet. Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne. Nasjonale faglige retningslinjer for primærhelsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet; 2010.
2. World Health Organization. Obesity and overweight [Internett]. World Health Organization; 2016 [hentet 2017-02-06]. Tilgjengelig fra: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Folkehelseinstituttet. Overvekt og fedme hos voksne - faktaark med statistikk [Internett]. Folkehelseinstituttet; 2015 [hentet 2017-02-06]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/fp/overvekt/overvekt-og-fedme-hos-voksne/>
4. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause's Food & the Nutrition Care Process. 13. utgave. St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders; 2012. 1253 s.
5. Frayn KN. Metabolic Regulation: A Human Perspective. 3. Utgave. Blackwell Publishing; 2012. 371 s.
6. Statistisk sentralbyrå. Helseforhold, levekårsundersøkelsen, 2015 [Internett]. Statistisk sentralbyrå; [hentet 2017-04-09]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/helseforhold>
7. Nasjonalt råd for ernæring. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer: metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag. Oslo: Helsedirektoratet; 2011.
8. Norsk Helseinformatikk. Overvekt og fedme [Internett]. Norsk Helseinformatikk; 2015 [hentet 2017-02-06]. Tilgjengelig fra: <http://nhi.no/livsstil/kosthold/overvekt/overvekt-og-fedme-1147.html?page=all>
9. Drevon CA, Blomhoff R. Mat og medisin: Lærebok i generell og klinisk ernæring. 6. utg. Cappelen Damm Høyskoleforlaget; 2012. 540 s.

10. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internett]. World Health Organization; 2017 [hentet 2017-04-09]. Tilgjengelig fra:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
11. World Health Organization. BMI classification [Internett]. World Health Organization; 2017 [hentet 2017-02-06]. Tilgjengelig fra:
http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
12. World Health Organization. Body Mass Index – BMI [Internett]. World Health Organization; [hentet 2017-04-09]. Tilgjengelig fra:
<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
13. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for forebygging og behandling av underernæring. Oslo: Helsedirektoratet; 2010.
14. Folkehelseinstituttet. Kroppsmasseindeks (KMI) og helse [Internett]. Folkehelseinstituttet; 2015 [hentet 2017-02-06]. Tilgjengelig fra:
<https://www.fhi.no/fp/overvekt/kroppsmasseindeks-kmi-og-helse/>
15. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004 Jan 10;363(9403):157-63.
16. Low S, Chin MC, Ma S, Heng D, Deurenberg-Yap M. Rationale for redefining obesity in Asians. Ann Acad Med Singapore. 2009 Jan;38(1):66-9.
17. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2008.
18. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796–1874) – the average man and indices of obesity. Nephrol Dial Transplant. 2007;23(1):47-51.

19. Wikipedia. Ancel Keys [Internett]. Wikipedia. [Hentet 2017-02-06]. Tilgjengelig fra: https://en.wikipedia.org/wiki/Ancel_Keys
20. Eknoyan G. A History of Obesity, or How What Was Good Became Ugly and Then Bad. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006 Oct;13(4):421-7.
21. Alvik A, red. *Samfunnsmedisin*. 2. utg. Gyldendal akademisk; 2008. 656 s.
22. Hem E, Jacobsen GW. Dødelighet, letalitet eller mortalitet? *Tidsskr Nor Legeforen*. 2011 nov;131:2374.
23. World Health Organization. Mortality and burden of disease. *World Health Statistics*; 2009.
24. Brage S, Thune O. Medisinske årsaker til uførhet i alderen 25–39 år [Internett]. NAV; [hentet 2017-04-09]. Tilgjengelig fra: https://www.nav.no/Forsiden/_attachment/188884?=-true& ts=11fdc38b998
25. Gjesdal S. Helse og dødelighet – to sider av samme sak? *Nor Legeforen*. 2015 mar; 135:412.
26. Samdal GB, Meland E. Er det overvekt eller vektfokus som er helseskadelig? *Nor Legeforen*. 2014 des; 134:2247-8.
27. Campos P, Saguy A, Ernsberger P, Oliver E, Gaesser G. The epidemiology of overweight and obesity: public health crisis or moral panic? *Int J Epidemiol*. 2006 Feb;35(1):55-60. Epub 2005 Dec 8.
28. Troiano RP, Frongillo EA Jr, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Jan;20(1):63-75.

29. Seccareccia F, Lanti M, Menotti A, Scanga M. Role of body mass index in the prediction of all cause mortality in over 62,000 men and women. The Italian RIFLE Pooling Project. Risk Factor and Life Expectancy. *J Epidemiol Community Health*. 1998 Jan;52(1):20-6.
30. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097-105.
31. McGee DL; Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol*. 2005 Feb;15(2):87-97.
32. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211-9.
33. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):71-82.
34. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, Doody MM, Linet MS. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2006 May;30(5):822-9.
35. Menotti A, Descovich GC, Lanti M, Spagnolo A, Dormi A, Seccareccia F. Indexes of obesity and all-causes mortality in Italian epidemiological data. *Prev Med*. 1993 May;22(3):293-303.
36. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005 Apr 20;293(15):1861-7.

37. The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016 Jul;388:776-86.
38. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005 Jan 10;165(1):55-61.
39. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 2007 Oct;120(10):863-70.
40. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J.* 2007 Jan;153(1):74-81.
41. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013 Apr;1(2):93-102.
42. Lechi A. The obesity paradox: is it really a paradox? *Hypertension. Eat Weight Disord.* 2016 Nov 4. [Epub ahead of print].
43. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;97(7):2482-8.
44. van Vliet-Ostapchouk et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders* 2014, 14:9.

45. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2014 Jun;15(6):504-15.
46. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ4, Kivimaki M et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J.* 2015 Mar 1;36(9):551-9.
47. 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.
48. Cohen E, McDermott A. Who's fat? New definition adopted [Internett]. CNN; 1998 [hentet 2017-02-06]. Tilgjengelig fra: <http://edition.cnn.com/HEALTH/9806/17/weight.guidelines/>
49. Squires S. Optimal Weight Threshold Lowered [Internett]. The Washington Post; 1998 [hentet 2017-02-06]. Tilgjengelig fra: <http://www.washingtonpost.com/wp-srv/style/guideposts/fitness/optimal.htm>
50. Wikipedia. MEDLINE [Internett]. Wikipedia; [hentet 2017-02-06]. Tilgjengelig fra: <https://no.wikipedia.org/wiki/MEDLINE>.
51. Wikipedia. Google Scholar [Internett]. Wikipedia; [hentet 2017-02-06]. Tilgjengelig fra: https://en.wikipedia.org/wiki/Google_Scholar
52. Søk og skriv. Kildevurdering [Internett]. Søk og skriv; 2015 [hentet 2017-04-09]. Tilgjengelig fra: <http://sokogskriv.no/kildebruk-og-referanser/kildevurdering/>
53. Orgeret KS. Kildekritikk [Internett]. Store norske leksikon; 2017 [hentet 2017-04-09]. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/kildekritikk>

54. Kunnskapsbasert praksis. Kritisk vurdering [Internett]. Kunnskapsbasert praksis; [hentet 2017-04-09]. Tilgjengelig fra: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/kritisk-vurdering/>
55. Høgskulen på Vestlandet. Oppgi kilder, skriv sitater, lage litteraturliste [Internett]. Høgskulen på Vestlandet; 2016. Tilgjengelig fra: http://www.hsh.no/biblioteket/studiestotte/kildebruk_og_referanselister
56. Kunnskapsbasert praksis. Kildevalg [Internett]. Kunnskapsbasert praksis; [hentet 2017-04-09]. Tilgjengelig fra: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/litteratursok/kildevalg/>
57. NSD - Norsk senter for forskningsdata. Register over vitenskapelige publiseringskanaler [Internett]. NSD - Norsk senter for forskningsdata; [hentet 2017-04-09]. Tilgjengelig fra: <https://dbh.nsd.uib.no/publiseringskanaler/Forside>
58. Stare J, Maucort-Boulch D. Odds Ratio, Hazard Ratio and Relative Risk. Metodoloski zvezki, Vol. 13, No. 1, 2016, 59-67.
59. Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard Ratio in Clinical Trials. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Aug; 48(8): 2787–2792.
60. Christoffersen L, Johannessen A, Tuft PA, Utne I. Forskningsmetode i sykepleierutdanningene. 1. utg. Oslo: Abstrakt forlag AS; 2015. 255 s.
61. Bjørndal A, Hofoss D. Statistikk for helse- og sosialfagene. 2. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2015. 269 s.
62. Laake P, red. Forskningsmetode i medisin og biofag. 1. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2004. 476 s.
63. National Cancer Institute – Division of Cancer Control & Population Sciences. NCI Cohort Consortium Membership [Internett]. National Cancer Institute; [hentet 2017-04-09]. Tilgjengelig fra: <https://epi.grants.cancer.gov/Consortia/members/>

64. BMI in Diverse Populations Collaborative Group. Effect of smoking on the body mass index-mortality relation: empirical evidence from 15 studies. BMI in Diverse Populations Collaborative Group. *Am J Epidemiol*. 1999 Dec 15;150(12):1297-308.
65. Allison DB1, Gallagher D, Heo M, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. Body mass index and all-cause mortality among people age 70 and over: the Longitudinal Study of Aging. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997 Jun;21(6):424-31.
66. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K et al. Association between Body-Mass Index and Risk of Death in More Than 1 Million Asians. *N Engl J Med* 2011; 364:719-729.
67. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Bailey KR, Collazo-Clavell ML et al. Accuracy of Body Mass Index to Diagnose Obesity In the US Adult Population. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jun; 32(6): 959–966.
68. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H et al. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Jun;67(6):573-85.
69. 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.
70. Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB, Stokes J 3rd, Kreger BE, Belanger AJ et al. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. *N Engl J Med*. 1991 Jun 27;324(26):1839-44.
71. Diaz VA, Mainous AG 3rd, Everett CJ. The association between weight fluctuation and mortality: results from a population-based cohort study. *J Community Health*. 2005 Jun;30(3):153-65.

72. Klenk J, Rapp K, Ulmer H, Concin H, Nagel G. Changes of body mass index in relation to mortality: results of a cohort of 42,099 adults. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e84817.
73. Corrada MM, Kawas CH, Mozaffar F, Paganini-Hill A. Association of body mass index and weight change with all-cause mortality in the elderly. *Am J Epidemiol*. 2006 May 15;163(10):938-49
74. Engeland A, Bjørge T, Sjøgaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol*. 2003 Mar 15;157(6):517-23.
75. Glass GV, McGaw B, Smith ML. *Meta-analysis in Social Research*. Sage: Beverly Hills, 1981.
76. Gillum RF, Sempos CT. Ethnic variation in validity of classification of overweight and obesity using self-reported weight and height in American women and men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr J*. 2005;4:27.
77. Nyholm M, Gullberg B, Merlo J, Lundqvist-Persson C, Råstam L, Lindblad U. The validity of obesity based on self-reported weight and height: implications for population studies. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(1):197-208.