

Metabola syndromet hotar folkhälsan

Ökad fysisk aktivitet bästa boten



MAI-LIS HELLENIUS, professor, institutionen för medicin, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Karolinska institutet, Stockholm
 mai-lis.hellenius@ki.se

RAINER RAURAMAA, professor, Kuopio Research Institute of Exercise Medicine, University of Kuopio, Finland
 rainer.rauramaa@messi.uku.fi

Stort intresse riktas idag mot metabola syndromet och dess roll i uppkomsten av flera av våra vanliga folkhälsoproblem som hjärt-kärlsjukdomar, typ 2-diabetes, Alzheimers sjukdom, depression, sömnrubbingar och även vanliga cancerformer. I denna artikel belyser vi översiktligt aktuella epidemiologiska och kliniska studier som rör sambanden mellan metabola syndromet, fysisk aktivitet och vårt största folkhälsoproblem hjärt-kärlsjukdomar. Även typ 2-diabetes berörs.

Syndrom med komplex genes

Genesen till metabola syndromet är komplex, och genetiska faktorer och livsstilsfaktorer interagerar i komplicerade samspel [1-3]. Övervikt och framför allt bukfetma är vanligt förekommande och spelar tillsammans med insulinresistens i skelettmuskulatur, fettväv och lever en central roll i patogenesen. Dyslipidemi i form av höga ApoB- och låga ApoA-1-nivåer, höga triglycerider, låga HDL-nivåer och små, täta, oxidationsbenägna och aterogena LDL-partiklar utgör viktiga delkomponenter i metabola syndromet. Även postprandiell hyperlipidemi och höga halter av fria fettsyror i serum har uppmärksammats. Hypertoni och nedsatt fibrinolytisk förmåga är vanligt förekommande, liksom ett inflammatoriskt påslag och fettlever [4]. De fyra vanligaste definitionerna är de som föreslagits av WHO, European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), National Cholesterol Education Program (NCEP/ATP III) och International Diabetes Federation (IDF) [5-8]. Se Fakta 1.

Övervikt och bukfetma ökar

Övervikt och fetma ökar bland såväl barn som vuxna, och midjemåttet har ökat förhållandevis mer än vikten eller BMI [9-12]. Idag är halva Sveriges vuxna befolkning överviktig (BMI >25), och ca 10 procent lider av fetma (BMI >30), en fördubbling sedan 1980-talet [13].

I en befolkningsbaserad undersökning av 60-åriga män och kvinnor i Stockholms län där 4 232 personer ingår (2 039 män och 2 193 kvinnor, 78 procent deltagande) var andelen med övervikt och bukfetma ännu högre [14]. Sextionio procent av männen och 60 procent av kvinnorna hade ett BMI >25 och motsvarande siffror för BMI >30 var 19 respektive 20 procent. Trettiofyra procent av männen och 42 procent av kvinnorna klassades som bukfeta (midjemått >102 cm hos männen och

>88 cm hos kvinnorna), och 64 respektive 69 procent uppvisade gränsvärden (midjemått >94 cm hos män och >80 cm hos kvinnor).

Oroande hög förekomst av metabola syndromet

Förekomsten av metabola syndromet varierar något beroende på vilken definition som används men rapporteras öka över hela världen [15]. I den europeiska DECODE-studien, där 6 156 män och 5 356 kvinnor utan diabetes i åldern 30-89 år från Finland, Sverige, Polen, Nederländerna, Storbritannien och Italien ingår, var den åldersstandardiserade prevalensen 16 procent hos männen och 14 procent hos kvinnorna [16]. Prevalensen ökade med åldern. Amerikanska undersökningar visar en hög förekomst hos både män och kvinnor [17-19].

Även i befolkningar med traditionellt låg sjuklighet och dödlighet i koronarsjukdom är metabola syndromet vanligt förekommande. Hos friska medelålders grekiska män (n=1 128) och kvinnor (n=1 154) var förekomsten 20 procent [20]. Männen hade en högre förekomst (25 procent) än kvinnorna (15 procent), och metabola syndromet ökade med åldern.

I olika riskpopulationer är förekomsten betydligt högre. I en italiensk studie på överviktiga patienter var förekomsten 53 procent [21] och i en holländsk studie på patienter med kardiovaskulär sjukdom hade 45 procent metabola syndromet [22]. Bland 3 770 engelska kvinnor i åldern 60-79 år var förekomsten knappt 30 procent [23].

I den svenska kohorten av 60-åringar hade 30 procent av männen och 15 procent av kvinnorna metabola syndromet enligt WHO-definitionen och 26 respektive 19 procent enligt NCEP/ATP III [14, 24].

Ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och diabetes

Tvårsnittsstudier liksom prospektiva studier har visat att individer med metabola syndromet har kraftigt ökad risk att drabbas av kardiovaskulära sjukdomar [3, 16, 25-27]. Risken att insjukna i diabetes är också betydligt högre hos individer med metabola syndromet, och prognosen är sämre hos diabetiker med metabola syndromet [31].

Den ökade risken gäller samtliga kardiovaskulära sjukdomar [15-16], även kognitiv funktion, demens och total dödlighet [27-29]. Sambanden gäller både män och kvinnor [30]. I en amerikansk fall-kontrollstudie där 40 kvinnor under 40 år med icke-letal hjärtinfarkt jämfördes med 40 kvinnor matchade för ålder, etnicitet och rökning fann man att förekomst av metabola syndromet var den starkaste prediktorn för insjuknande i hjärtinfarkt (oddskvot, OR, 4,7; 95 procentens konfidensintervall, CI, 1,3-25,3) [31]. I en annan amerikansk studie följdes 780 kvinnor som remitterats till koronarangiografi i tre år, och

SAMMANFATTAT

Metabola syndromet ökar i befolkningen. I metabola syndromet samverkar bukfetma, insulinresistens, dyslipidemi och hypertoni.

Metabola syndromet innebär ökad risk för stora folksjukdomar som kardiovaskulära sjukdomar och typ 2-diabetes.

Brist på fysisk aktivitet och dålig kondition är starkt kopplade till metabola syndromet.

Ökad fysisk aktivitet kan förebygga och behandla metabola syndromet.

Regelbunden, måttligt intensiv fysisk aktivitet i minst 30 minuter 5-7 dagar i veckan rekommenderas.

Konditionsträning och lättare styrketräning kan med fördel kombineras.

Ökad kunskap om metabola syndromet och fysisk aktivitet krävs hos vårdgivare.

FAKTA 1. Definitioner av metabola syndromet hos vuxna.

WHO [5]

Nedsatt glukostolerans eller typ 2-diabetes och ytterligare minst två av följande:

- Midja-stusskvot >0,90 hos män, >0,85 hos kvinnor eller BMI ≥ 30 kg/m²
- Triglycerider $\geq 1,7$ mmol/l
- HDL <0,9 mmol/l hos män, <1,0 mmol/l hos kvinnor
- Blodtryck >160/90 mm Hg eller läkemedelsbehandling
- Mikroalbuminuri >20 μ g/min

European Group for the study of Insulin Resistance, EGIR [6]

Insulinresistens eller hyperinsulinemi (hos icke-diabetiker) och ytterligare minst två av följande:

- Midjemått ≥ 94 cm hos män, >80 cm hos kvinnor
- Triglycerider $\geq 2,0$ mmol/l och/eller HDL <1,0 mmol/l eller läkemedelsbehandling
- Blodtryck $\geq 140/90$ mm Hg eller läkemedelsbehandling
- Faste-P-glukos $\geq 6,1$ mmol/l

National Cholesterol Education Program, NCEP/ATP III [7]

Metabola syndromet föreligger vid tre eller fler av följande delkomponenter:

- Midjemått >102 cm hos män, >88 cm hos kvinnor
- Triglycerider $>1,7$ mmol/l
- HDL <1,03 mmol/l hos män, <1,29 mmol/l hos kvinnor
- Blodtryck $\geq 130/85$ mm Hg eller läkemedelsbehandling
- Faste-P-glukos $\geq 5,6$ mmol/l eller läkemedelsbehandling

International Diabetes Federation, IDF [8]

Bukfetma, midjemått >94 cm hos män, >80 cm hos kvinnor och ytterligare minst två av följande:

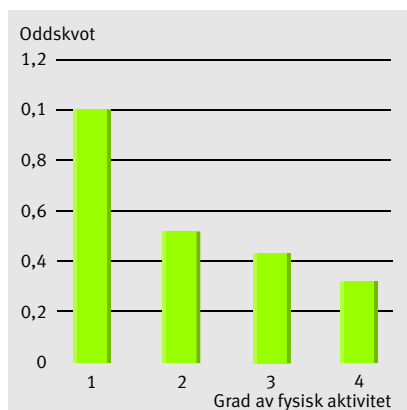
- Triglycerider $\geq 1,7$ mmol/l eller läkemedelsbehandling
- HDL <1,03 mmol/l hos män, <1,29 mmol/l hos kvinnor eller läkemedelsbehandling
- Blodtryck $\geq 130/85$ mm Hg eller läkemedelsbehandling
- Faste-P-glukos $\geq 5,6$ mmol/l eller läkemedelsbehandling

man fann att metabola syndromet, men inte BMI, var en stark prediktor för insjuknande i kardiovaskulär sjukdom och död [32].

Omvända samband: fysisk aktivitet och metabola syndromet

Förändringar i livsstil som minskad fysisk aktivitet, ohälsosamma mat- och dryckesvanor med obalans mellan energiförbrukning och energiintag samt kronisk stress kan vara viktiga bakomliggande orsaker till den ökning vi idag ser av metabola syndromet [9, 33-37]. Flertalet nya studier visar en stark koppling mellan grad av fysisk aktivitet eller kondition och metabola syndromet. I den svenska kohorten av 60-åriga män och kvinnor fann vi ett starkt omvänt dos-respons samband mellan rapporterad fysisk aktivitet på fritiden och metabola syndromet [24]. Individuer som motionerade regelbundet minst två gånger i veckan med minst måttlig intensitet i 30 minuter eller mer hade ca 70 procent lägre förekomst av metabola syndromet än de som rapporterade en stillasittande fritid (mindre än två timmar lätt fysisk aktivitet i veckan) (OR 0,33; 95 procent CI 0,22-0,49). Även när hänsyn togs till andra viktiga faktorer som skulle kunna påverka sambanden (confounders) som kön, utbildning, civilstånd, rökning, intag av frukt och grönsaker samt alkoholkonsumtion var oddskvoten 0,33 (95 procent CI 0,22-0,51) [24] (Figur 1).

Fynden stämmer överens med finska studier, där stillasittande livsstil och dålig kondition var starkt kopplade till metabola syndromet hos 1 069 medelålders friska män [38]. Likar-



Figur 1. Starka omvända samband mellan grad av fysisk aktivitet på fritiden och förekomst av det metabola syndromet hos svenska 60-åriga män och kvinnor [24]. Grad av fysisk aktivitet på fritiden kontrollerad för kön, rökning, civilstånd, utbildning, matvanor och alkoholkonsumtion.

1 = låg fysisk aktivitet 1,0

2 = lätt fysisk aktivitet 0,50 (CI 0,40-0,64)

3 = måttlig fysisk aktivitet 0,43 (CI 0,32-0,58)

4 = hög fysisk aktivitet 0,33 (CI 0,22-0,51)

tade fynd gjordes hos både män och kvinnor i Dallas, Texas, USA [39]. Även prospektiva studier visar att låg fysisk aktivitet och/eller dålig kondition är kopplad till framtida förekomst av metabola syndromet [40-42]. Det är välkänt att fysiskt aktiva individer lever ett hälsosammare liv. De röker mindre, äter bättre och har oftast längre utbildning. I såväl tvärsnittsstudierna som de prospektiva studierna har man, liksom i den svenska studien av 60-åringar, tagit hänsyn till sådana störfaktorer (confounders).

Fysisk aktivitet minskar risken för folksjukdomarna

Många prospektiva epidemiologiska studier visar att fysiskt aktiva individer har en halverad risk att drabbas eller att dö av hjärt-kärlsjukdom jämfört med inaktiva [43-45]. Fyndet är konstanta och gäller såväl gamla som nya studier och både män och kvinnor. I många av de nyare studierna har man samtidigt undersökt andra faktorer som kan påverka sambanden mellan fysisk aktivitet och hälsa (se ovan). Starka omvända samband mellan grad av fysisk aktivitet eller kondition och risk att insjukna eller dö i kardiovaskulär sjukdom fanns likafullt kvar. Sambanden är tämligen linjära, men den största skillnaden i risk ser man när man jämför fysiskt inaktiva individer med individer som är lätt till måttligt fysiskt aktiva.

Epidemiologiska data talar för att även överviktiga eller bukfeta män och kvinnor som motionerar regelbundet löper avsevärt lägre risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom än inaktiva överviktiga och/eller bukfeta män och kvinnor. I en amerikansk undersökning följdes över 21 000 män i åldern 30-83 år i snitt i åtta år, och total och kardiovaskulär dödlighet studerades. En vältränad överviktig eller bukfet man hade lägre risk än en otränad normalviktig man [46]. Vid en 20-årig uppföljning av 88 000 friska medelålders kvinnor ingående i den sk Nurses' Health Study visades att fysisk aktivitet kunde reducera den risk som bukfetma innebär för framtida insjuknande i koronarsjukdom [47].

Nyligen genomfördes en systematisk litteraturoversikt av studier rörande sambanden mellan fysisk aktivitet och risk för typ 2-diabetes [48]. Man fann utifrån tio prospektiva studier att regelbunden (daglig) fysisk aktivitet av måttlig intensitet i minst 30 minuter hade en påtagligt riskminskande effekt. I en

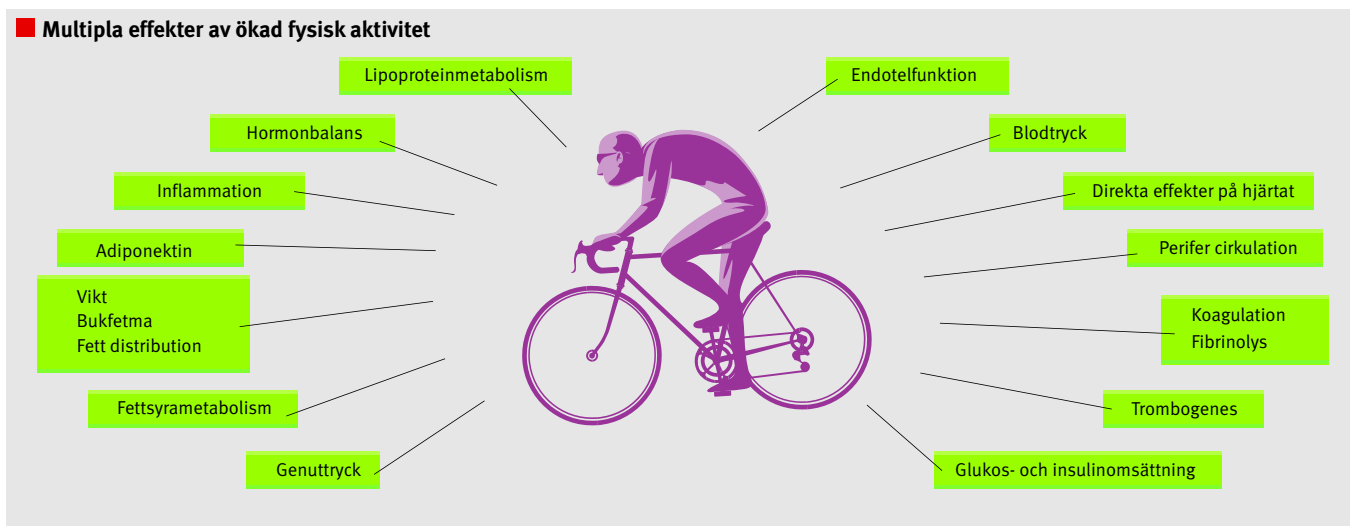


Illustration: Jakob Robertsson, Typoform

Figur 2. Fysisk aktivitet förebygger och behandlar metabola syndromet. Schematisk bild över de multipla effekterna av fysisk aktivitet.

finsk studie följdes 2 017 män och 2 352 kvinnor i åldern 45–64 år i snitt i 9,4 år. De var fria från diabetes vid studiens start. Risken att få typ 2-diabetes var 60–70 procent lägre hos dem som rapporterade hög total fysisk aktivitet än hos dem med låg fysisk aktivitet. Den skyddande effekten sågs hos både över- och normalviktiga [49]. Även hos 1 263 amerikanska män med typ 2-diabetes var risken att dö 50 procent lägre hos dem som var fysiskt aktiva (de 50 procent som hade den bästa konditionen vid studiestart) i en prospektiv 15-årig studie [50]. Liknande fynd gjordes när 3 708 finska män och kvinnor med typ 2-diabetes följdes i 19 år. Måttlig eller hög fysisk aktivitet var kopplad till avsevärt förbättrad prognos oberoende av vikt, blodtryck, rökning och blodfetter [51]. Måttlig fysisk aktivitet under såväl fritid som arbetstid och som transport till och från arbetet är kopplad till bättre prognos hos typ 2-diabetiker [52].

Effekter av fysisk aktivitet på metabola rubbningar

Fysisk aktivitet har multipla effekter och angriper flera olika riskfaktorsystem samtidigt (Figur 2). Sambanden mellan fysisk aktivitet och de metabola rubbningar som ingår i metabola syndromet har sammanfattats i en översiktsartikel av Carroll och Dudfield [53]. Mekanismerna innefattar bl a positiva effekter på lipoproteinmetabolismen. Fysisk aktivitet ökar blodgenomströmningen i muskulatur och fettväv och leder till aktivering av lipoproteinlipas, triglyceridnivåerna sjunker och HDL-nivåerna stiger. LDL-partiklarnas storlek och oxidationsbenägenhet påverkas positivt av ökad fysisk aktivitet.

Den blodtryckssänkande effekten av fysisk aktivitet är väl dokumenterad. Den perifera insulinkänsligheten förbättras liksom glukostoleransen [54]. Randomiserade, kontrollerade studier har visat att bukfetman reduceras vid ökad fysisk aktivitet, likaså den totala vikten [55, 56]. Trombogenes och hemostas påverkas i positiv riktning [57]. Även effekter på hormoner och cytokiner bidrar sannolikt.

Primärpreventiva, randomiserade, kontrollerade studier avseende effekter av ökad fysisk aktivitet på insjuknande och död i kardiovaskulära sjukdomar hos individer med metabola syndromet saknas till dags dato. Sekundärpreventiva studier visar samstämmigt att kardiovaskulär död och total dödlighet minskar hos patienter med kranskärslssjukdom som fått hjälp att öka den fysiska aktiviteten [58]. Randomiserade, kontrollerade primärpreventiva interventionsstudier på överviktiga män

och kvinnor med nedsatt glukostolerans och metabola syndromet har dock visat att en kombinerad intervention med kost och ökad fysisk aktivitet kan halvera risken att insjukna i typ 2-diabetes [59-61]. Den oberoende effekten av ökad fysisk aktivitet är fortfarande ofullständigt studerad, även om den kinesiska fyrmåttade studien (kost, motion, kost och motion eller kontroll) visade att kost- och motionsråden var ungefär lika effektiva och ledde vardera till ca 40-procents riskreduktion [59]. Post hoc-analyser av den finska diabetespreventiva studien visar också att riskreduktionen var starkt kopplad till ökad fysisk aktivitet [62].

Råd om fysisk aktivitet

Råd om fysisk aktivitet för att förebygga och behandla metabola syndromet är desamma som råd vid kardiovaskulär sjukdom, typ 2-diabetes och övervikt eller för att uppnå eller behålla allmän hälsa [63-67]. Man bör uppmuntra patienter till fysisk aktivitet i minst 30 minuter minst fem av veckans dagar och vid övervikt eller bukfetma gärna upp till 60 minuter per dag. Intensiteten bör vara åtminstone måttlig, dvs man upplever aktiviteten som måttligt ansträngande, ofta blir man lite andfädd, pulsen ökar och man blir varm och eventuellt svettig. Vad detta innebär för den enskilda individen varierar avsevärt beroende på utgångsläget. De 30 minuterna kan bestå av flera minst 10 minuter långa pass av fysisk aktivitet med måttlig intensitet.

Den fysiska aktiviteten bör vara av typen konditionsträning, dvs aerob träning i form av exempelvis promenader, stavgång, jogging, dans, simning, cykling etc, men moment av styrketräning bör också ingå minst två dagar i veckan. Muskelmassan minskar med åldern och som följd av inaktivitet. Studier visar att muskelstyrka är omvänt relaterad till risk att utveckla metabola syndromet, och styrketräning kan ha effekt på insulinkänslighet [68] (Fakta 2). Att lite fysisk aktivitet är bättre än ingen är logiskt och bekräftas i en nyss publicerad randomiserad, kontrollerad studie av överviktiga, stillasittande, postmenopausala kvinnor, där olika motionsdosers effekt på konditionen testades [69]. Det fanns ett tydligt dos-responssamband, men även 50 procent av den rekommenderade dosen (enligt gängse riktlinjer) hade en klar konditionshöjande effekt.

Begränsa stillasittande aktiviteter

Lika viktigt som att främja fysisk aktivitet är att begränsa stilla-

sittande aktiviteter som TV-tittande, tid framför datorn och bilåkande. Antal timmar framför TVn har i flera stora prospektiva studier visat sig vara kopplat till risk för fetma och diabetes hos både män och kvinnor [70, 71]. Tvärsnittsstudier visar också en koppling mellan antal timmar framför TVn eller datorn och förekomst av metabola syndromet hos både män och kvinnor [72]. Den energiförbrukande effekten av daglig låggradig fysisk aktivitet ska inte underskattas. I en amerikansk undersökning mättes energiförbrukningen noggrant hos vuxna män och kvinnor i olika vardagliga aktiviteter. Energiförbrukningen vid en promenad (4,8 km/timme) var ca 400 procent högre än vid vila, som liggande på en soffa eller sittande i en stol (20 kJ/min jämfört med 5 kJ/min) [73].

Individualisera och anpassa råd om fysisk aktivitet

Vårdgivarens attityd till livsstilens betydelse och till livsstilsintervention vid metabola syndromet är viktig, och goda kunskaper om den vetenskapliga grunden samt pedagogiska färdigheter krävs. Alla vårdgivare bör erbjudas utbildning om effekter av fysisk aktivitet och om livsstilsintervention så att råd som ges är samstämmiga. Detta ökar trovärdigheten. Att ge råd om fysisk aktivitet kräver lyhördhet och ett patientcentrerat förhållningssätt. Ofta känner patienten skuld över sin livsstil, sitt stillasittande liv och sin övervikt etc, och det är viktigt att inte öka på skuldbördan.

Råden om fysisk aktivitet måste alltid anpassas, individualiseras och omarbetas från rekommendationer till konkreta råd om rörelse. Försök göra dig en bild av patientens livssituation och hans eller hennes benägenhet till förändring. Informera neutralt och utan att lägga in egna värderingar om fysisk aktivitet. Ge information om vilken typ av fysisk aktivitet och vilken intensitet, frekvens och duration som krävs för att uppnå effekter. Omskriv detta till konkreta enkla tips om lämplig motion. Förklara vad »måttligt ansträngande« innebär, dvs att man blir varm och svettig, att andhämtningen och pulsen ökar men att man fortfarande kan tala ganska obehindrat.

Fysisk aktivitet på recept

Informera gärna om lämpliga aktiviteter på orten och skriv eventuellt ut fysisk aktivitet på recept (FaR) för individuell träning eller till anpassad motionsaktivitet på orten om sådan finns. Att skriva ut motion på remiss eller FaR används på många olika håll i sjukvården i Sverige, och erfarenheterna har varit goda [74-76]. Ett gott stöd för sjukvårdspersonal som ger råd om fysisk aktivitet finns i FYSS [77, 78]. Även patienter och allmänhet kan hämta kunskap och få stöd i Patient-FYSS, som finns att köpa på apoteken [79]. En stegräknare kan vara ett enkelt sätt att både stimulera till ökad fysisk aktivitet och följa effekten av givna ordinationer. Att bära en stegräknare under några veckor innebär att man blir medveten om hur lite eller mycket man rör sig under olika förhållanden.

Risikfri rådgivning

Många män och kvinnor med metabola syndromet är högriskindivider, och rådgivningen bör därför föregås av en individuell

FAKTA 2

Råd om fysisk aktivitet för att förebygga och behandla metabola syndromet

- Gör en riskbedömning
- Individianpassa
- Minska stillasittande tid
- Uppmuntra till fysisk aktivitet minst 30 minuter minst fem av veckans dagar
- Måttlig intensitet
- Kombinera med styrketräning minst två dagar i veckan
- Följ upp råden

riskbedömning och lämplig utredning. Efter anamnes med fokus på kardiovaskulära symtom inklusive hereditet och noggrann fysikalisk undersökning av hjärta och kärl, kontroll av längd, vikt, midjemått och blodtryck, gärna även ankeltryck, samt provtagning för en värdering av det metabola läget, tar man ställning till eventuell vidare utredning med t ex arbetsprov, ultraljud etc.

Berätta om varningssignaler och att de alltid ska respekteras. Informera om vikten av att börja försiktigt och öka mängden och intensiteten successivt. Professionellt genomförda råd om fysisk aktivitet till individer med metabola syndromet innebär sällan några risker.

Uppföljning – mät midjemåttet

Att följa upp givna råd om fysisk aktivitet är av stort värde för följsamheten och framgången. När uppföljningen ska ske beslutar man självfallet om i varje enskilt fall, men ett lämpligt tidsintervall kan vara sex veckor. De allra flesta har då hunnit göra vissa förändringar och oftast kan man se en positiv effekt på t ex midjemåttet eller metabola variabler. Midjemåttet är enkelt att använda såväl i klinisk praxis som för patienten och är, liksom sagittala bukdiametern, starkt kopplat till det metabola syndromet som helhet samt till flera av de metabola komponenter som ingår i det metabola syndromet [80-83]. Midjemåttet har även i prospektiva studier visat sig vara kopplat till framtida risk för koronarsjukdom, intima-mediatjocklek i karotider samt död [84-88].

Stort utbildningsbehov

Det behövs ökad kunskap och medvetenhet om metabola syndromet och dess negativa konsekvenser i form av ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar och typ 2-diabetes. Beredskapen att möta fysiskt inaktiva riskindivider måste också bli bättre.

Alla kliniskt verksamma läkare och övriga personalkategorier inom vården bör kunna ge professionella råd om fysisk aktivitet och stöd till beteendeförändring för att uppnå en mer fysiskt aktiv livsstil. En nyligen publicerad SBU-rapport, »Metoder för att främja fysisk aktivitet«, visar efter en systematisk litteraturgenomgång av ett 80-tal studier att råd om fysisk aktivitet och stöd till beteendeförändring givna i sjukvården eller skolan har effekt, dvs leder till en ökad fysisk aktivitet [89, 90].

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
3. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
4. Rosengren A, Eriksson H, Larsson B, Svärdsudd K, Tibblin G, Welin L, et al. Secular changes in cardiovascular risk factors over 30 years in Swedish men aged 50: the study of men born in 1913, 1923, 1933 and 1943. *J Intern Med*. 2000;247:111-8.
5. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:812-9.
6. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164:1066-76.
7. Halldin M, Rosell M, de Faire U, Hellenius ML. The metabolic syndrome: prevalence and association to leisure-time and work-related physical activity in 60-year-old men and women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:349-57.
8. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, Mannikko N, Niskanen LK, Rauramaa R, et al. Sedentary life-

- style, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1279-86.
41. Ekelund U, Franks P, Sharp S, Brage S, Nicholas J, Wareham NJ. Increase in physical activity energy expenditure is associated with reduced metabolic risk independent of changes in fatness and fitness. *Diabetes Care.* 2007;30:2101-6.
 42. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2002;25:1612-8.
 43. Barengo NC, Hu G, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland. *Eur Heart J.* 2004;25:2204-11.
 46. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:373-80.
 47. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation.* 2006;113:499-506.
 48. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2007;30:744-52.
 53. Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med.* 2004;34:371-418.
 60. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
 67. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and Public Health. Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116:1081-93.
 73. Levine JA, Schlessner SJ, Jensen MD. Energy expenditure of nonexercise activity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1451-4.
 87. Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blai, SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity.* 2006;14:336-41.
 90. Hellénus ML, Eckerlund I. Metoder för att främja fysisk aktivitet. En systematisk litteraturoversikt från SBU. *Läkartidningen.* 2007; 104:2592-6.