



Briefrapport 350020012/2009

M.J. Tijhuis | S.W. van den Berg | E. Velema | J.M.A. Boer

Het verband tussen jojo-en en coronaire hartziekten in de CAREMA-studie

Toelichting bij een wetenschappelijk conceptartikel

RIVM Briefrapport 350020012/2009

Het verband tussen jojo-en en coronaire hartziekten in de CAREMA-studie

Toelichting bij een wetenschappelijk conceptartikel

Vertrouwelijk totdat artikel gepubliceerd is

M.J. Tijhuis
S.W. van den Berg
E. Velema
J.M.A. Boer

Contact:
J.M.A. Boer
Centrum voor Voeding en Gezondheid
jolanda.boer@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het kader van Kennisvraagnummer 5.4.16

© RIVM 2009

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Inhoud

1	Aanleiding	4
2	Toelichting op het conceptartikel	5
2.1	Toelichting op de inleiding	5
2.2	Toelichting op de methoden	5
2.3	Toelichting op de resultaten	7
2.4	Toelichting op de discussie	8
3	Beleidsrelevantie	10
	Referenties	11
	Bijlage: conceptartikel	13

1 Aanleiding

Veel mensen met overgewicht proberen met strenge diëten af te vallen. Deze mensen ervaren vaak meerdere cycli waarin een afname in gewicht wordt gevolgd door een toename in gewicht als het dieet onderbroken wordt, soms tot boven het oorspronkelijke lichaamsgewicht. Dit fenomeen wordt ook wel het 'jojo-effect' genoemd.

Er wordt gedacht dat jojo-en het risico om te overlijden verhoogt en dan vooral het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten³. Het is niet bekend op welke manier jojo-en zou kunnen leiden tot dit verhoogde risico. Het uiteindelijke gewicht zelf, maar ook insuline resistentie, hoge bloeddruk en verstoorde bloedlipiden worden genoemd als factoren die mogelijk een rol spelen.

Op dit moment wordt geadviseerd om niet streng te lijnen, maar in een langzaam tempo af te vallen. Op die manier kan het gewicht beter gehandhaafd blijven.⁶ Indien er risico's aan jojo-en zelf zijn, is dit een extra argument om gecontroleerd lijnen te stimuleren en jojo-gedrag af te raden.

Het RIVM heeft in het kader van kennisvraag 5.4.16 'Gewichtsschommelingen, gewicht en gezondheid' een epidemiologisch onderzoek verricht om de eventuele risico's van jojo-en in de Nederlandse situatie nader te bestuderen. De resultaten van dit onderzoek zijn beschreven in een concept wetenschappelijk artikel getiteld 'The association between weight cycling and coronary heart disease: results of the CAREMA cohort study', welke als bijlage is toegevoegd. Deze notitie licht het onderzoek en de bevindingen toe.

2 Toelichting op het conceptartikel

2.1 Toelichting op de inleiding

De inleiding van het conceptartikel beschrijft de achterliggende hypothesen voor dit onderzoek, de bevindingen die op dit gebied al door anderen zijn gerapporteerd en de specifieke vraagstellingen voor het huidige onderzoek.

De wetenschappelijke literatuur geeft aanwijzingen dat jojo-en gerelateerd is aan het optreden van coronaire hartziekten. Coronaire hartziekten, ook wel ischemische hartziekten genoemd, zijn ziekten van het hart die het gevolg zijn van verkalking van de aders die het hart van bloed voorzien.

Een relatie tussen jojo-en en coronaire hartziekten blijkt echter niet consistent uit alle studies. Het trekken van een eenduidige conclusie over de effecten van jojo-en wordt bemoeilijkt om een aantal redenen, te weten:

- er is onderzoek gedaan naar sterfte, maar relatief weinig onderzoek gedaan naar ziekte
- er bestaat geen gestandaardiseerde definitie van jojo-en
- de biologische mechanismen zijn nog onduidelijk

Het is vooral onduidelijk of jojo-en een effect op zichzelf heeft of werkt via één of meerdere van de traditionele risicofactoren voor coronaire hartziekten.

De enige grote studie waarin de relatie tussen fluctuaties in gewicht over langere tijd en coronaire hartziekten (zowel sterfte alsook ziekte) bestudeerd is, is de Framingham Heart Study in de VS.⁴ In deze studie onder ruim 5000 volwassenen, met 8 metingen gedurende 32 jaar, werd een hoger risico op coronaire hartziekten gevonden bij personen met een sterk fluctuerend lichaamsgewicht ten opzichte van personen met een relatief stabiel gewicht. Deze bevinding stond los van het vóórkomen van obesitas en veranderingen in gewicht als gevolg van trends in de tijd.

De sterfte aan coronaire hartziekten in Nederland daalt, maar dit geldt niet voor het optreden er van.¹ De ziektelast van coronaire hartziekten is zeer hoog.⁷ Er zijn nog geen Nederlandse studies naar jojo-gedrag en het optreden van coronaire hartziekten. In een Nederlands cohort zijn daarom de volgende vragen onderzocht:

- Wat is het verband tussen jojo-en (als gevolg van diëten) en nieuwe gevallen van coronaire hartziekten in de Nederlandse situatie?
- Wordt dit verband verklaard door bekende risicofactoren voor coronaire hartziekte, zoals BMI, hoge bloeddruk, hoog cholesterolgehalte en diabetes?

2.2 Toelichting op de methoden

In het methodegedeelte van het manuscript wordt een toelichting gegeven op de achtergrond van de onderzoekspopulatie, de manier waarop het jojo-gedrag en andere relevante variabelen vastgesteld zijn en de manier waarop de statistische analyse is

uitgevoerd. Dit is belangrijk voor de uitvoering van het onderzoek en later voor de interpretatie van de bevindingen.

De studiepopulatie bestaat uit deelnemers aan de CAREMA-studie. De CAREMA-studie omvat de Maastrichtse deelnemers (n=21.148) aan het Peilstationsproject en het MORGEN-project van het RIVM. Deze projecten liepen tussen 1987 en 1997. Elk jaar is een nieuwe steekproef getrokken van mensen tussen de 20 en 59 jaar. Voor deze personen is informatie over het optreden van coronaire hartziekten verzameld uit het Cardiologisch Informatie Systeem (CIS) van het Academisch Ziekenhuis Maastricht (AZM), waardoor de studie zijn naam heeft gekregen: CArdiologie REgistratie MAastricht, afgekort CAREMA.

In 1998 hebben de deelnemers uit Maastricht een vragenlijst ontvangen, welke door ruim 15.000 personen is ingevuld. In deze vragenlijst is ook lijngedrag nagevraagd. Op basis van de volgende vraag is het jojo-gedrag bepaald: "Hoe vaak bent u in uw hele leven meer dan 5 kg afgevallen door een vermageringspoging?". Er waren 5 antwoordcategorieën: nooit, 1-2x, 3-5x, 6-10x en >10x. Omdat weinig personen de twee hoogste categorieën hadden aangekruist, zijn de categorieën teruggebracht tot totaal twee: degenen met jojo-gedrag zijn degenen die drie of meer afvalpogingen hadden aangekruist, degenen zonder jojo-gedrag zijn degenen die twee of minder afvalpogingen hadden aangekruist. Hierbij is aangenomen dat het afgevallen gewicht er ook weer (deels) aangekomen is en dat het dus inderdaad om jojo-gedrag gaat. Dit is aannemelijk omdat afvalpogingen meestal niet lukken² en omdat de mensen in de jojo-groep ook zwaarder bleken te zijn.

In de vragenlijst hebben de deelnemers ook hun gewicht en lengte aangegeven, waaruit hun BMI (kg/m²) is berekend. Tevens konden ze aangeven of ze medicijnen gebruikten voor hoge bloeddruk en een hoog cholesterolgehalte. Op basis hiervan werd bepaald of ze deze aandoeningen hadden. Voor diabetes is gevraagd of een huisarts de diagnose heeft gesteld. Ook rookgedrag, voeding, lichamelijke activiteit, sociaal economische status en alcoholconsumptie zijn in de vragenlijst nagevraagd.

Coronaire hartziekten zijn in dit onderzoek gedefinieerd als incident acuut myocard infarct (hartinfarct), instabiele angina pectoris (pijn op de borst), CABG (coronary artery bypass grafting oftewel een coronaire bypass operatie) of PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty oftewel dotteren). Voor alle deelnemers is nagegaan of zij voorkwamen in het Cardiologisch Informatie Systeem (CIS) van de afdeling Cardiologie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht, een registratie waarin alle ziekenhuisopnamen, onderzoeken, polikliniekbezoeken en behandelingen van de afdeling staan. De diagnose van niet-fatale coronaire hartziekte werd hier uit overgenomen. Via koppeling met de Gemeentelijke Basisadministratie en de doodsoorzakenstatistiek van het CBS is bekeken of deelnemers zijn overleden aan coronaire hartziekten. De gebruikte methode geeft het aantal ziektegevallen beter weer dan wanneer alleen naar ziekenhuis ontslagdiagnoses en sterftecijfers wordt gekeken zoals normaliter vaak gedaan wordt.⁵

In totaal zijn de gegevens van ruim 11.000 mensen geanalyseerd. Zesendertig procent van de oorspronkelijke deelnemers had de vragenlijst in 1998 niet ingevuld. Verder zijn bijna 800 mensen die voor 1998 verhuisd zijn uit de regio Maastricht niet meegenomen in het onderzoek. Een coronaire hartziekte zou immers niet meer in het CIS worden geregistreerd. Ook zijn deelnemers die in 1998 al een coronaire hartziekte hadden, uitgesloten. Dit waren er bijna 500. Alleen nieuw ontstane gevallen zijn meegeteld. De cijfers hiervoor waren beschikbaar t/m december 2003.

Verschillen in het optreden van coronaire hartziekten (fataal en niet-fataal) zijn bepaald met behulp van een zogenaamde hazard ratio. Deze geeft het risico op coronaire hartziekte weer voor mensen die 3x of meer in hun leven meer dan 5 kg zijn afgevallen ten opzichte van mensen die dat niet deden. Hierbij is rekening gehouden met (ofwel gecorrigeerd voor) geslacht, leeftijd, sociaal economische status, alcohol consumptie, groente- en fruitconsumptie en vetconsumptie. Cohort (PEIL of MORGEN) en rookgedrag zijn ook in beschouwing genomen om de vergelijkbaarheid met andere studies te verhogen.

Het kwam voor dat vragen niet ingevuld waren en de informatie dus ontbrak. Voor alcohol is in die gevallen de mediaan-waarde ingevuld. Voor de andere variabelen zijn de ontbrekende waarden als aparte categorie in de analyses meegenomen.

2.3 Toelichting op de resultaten

In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van een aantal algemene kenmerken en risicofactoren, voor de groep mensen met en zonder jojo-gedrag. De p-waarde geeft per kenmerk of risicofactor aan of de verschillen tussen de groepen statistisch significant zijn. De mensen in de groep met jojo-gedrag waren vaker vrouw, hadden een lagere opleiding en een hogere BMI. Ze gebruikten vaker medicatie voor hoge bloeddruk en hoog cholesterolgehalte en hadden vaker een diagnose diabetes.

In de periode dat de deelnemers aan deze studie gevolgd werden, van 1998 t/m 2003, werden 235 personen getroffen door een coronaire hartziekte. Zoals verwacht waren deze mensen ouder, vaker mannen, vaker roker (geweest), en vaker laag opgeleid dan de rest van de studiebevolking. Ook hadden zij een hogere BMI, rapporteerden zij vaker te lijden aan diabetes en gebruikten zij vaker medicatie voor hoge bloeddruk of een hoog cholesterolgehalte.

Tabel 2 geeft het risico weer op coronaire hartziekte, waarbij personen met jojo-gedrag vergeleken worden met personen zonder jojo-gedrag. Deze laatste groep is de zogenaamde referentie-categorie. De groep met jojo-gedrag had een 40% hoger risico op het optreden van coronaire hartziekte dan de groep zonder jojo-gedrag. Dit verhoogde risico is bijna statistisch significant. Het maakte niet uit of alleen rekening gehouden werd met leeftijd, geslacht en de onderliggende onderzoekspopulatie, of ook met sociaal-economische status, alcohol consumptie, groente- en fruitconsumptie, totale vetconsumptie en rookstatus. Het risico verdween echter voor een aanzienlijk deel als rekening gehouden werd met BMI. In dat geval wordt nog maar een 20% hoger risico gevonden, dat duidelijk niet statistisch significant is. Als er daarnaast nog rekening gehouden werd met biologische risicofactoren (hoge bloeddruk, hoog cholesterolgehalte en diabetes), veranderde er weinig.

Samengevat laten de resultaten zien dat jojo-en het risico op coronaire hartziekte mogelijk verhoogt, maar dat dit verband voor een groot deel verklaard wordt door het hogere gewicht dat mensen met jojo-gedrag over het algemeen hebben.

2.4 Toelichting op de discussie

In de discussie van het conceptartikel worden de resultaten nog eens kort samengevat en in een bredere context geplaatst. Eerst worden de gevonden resultaten vergeleken met die van andere studies. Verder worden de sterke en zwakke punten van de studie besproken.

De literatuur op het gebied van gewichtsfluctuaties en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig. Met name is niet duidelijk of gewichtsfluctuaties zelf de boosdoener zijn of dat de oorzaak ligt in iets wat samenhangt met gewichtsfluctuaties (zoals overgewicht).

Onze studiegegevens laten weliswaar een verhoogd risico zien op het krijgen van coronaire hartziekte bij mensen met jojo-gedrag ten opzichte van mensen zonder jojo-gedrag, maar hierin speelt waarschijnlijk de hogere BMI van de mensen met jojo-gedrag een rol. We kunnen op basis van deze studie echter niet zeggen of jojo-en mede oorzaak is van een hoge BMI, of dat een hoge BMI leidt tot jojo-gedrag. Dit komt omdat de informatie over jojo-en en BMI uit dezelfde vragenlijst komt, en dus op hetzelfde moment gemeten is. We vinden geen effect van andere mogelijke verklarende factoren, zoals diabetes, een verhoogde bloeddruk en een verhoogd cholesterolgehalte. We hadden echter alleen de beschikking over zelf-gerapporteerde informatie over medicijngebruik voor bloeddruk en cholesterolgehalte en geen gemeten data. Deze informatie is daarom niet zo nauwkeurig. We kunnen dus niet uitsluiten dat deze factoren toch een rol spelen.

BMI verklaarde een deel van het verhoogde risico, maar daarnaast bleef een risicoverhoging van ongeveer 20% bestaan, zij het niet statistisch significant. Het is nu de vraag, of deze 20% echt duidt op een effect van jojo-en zelf of dat andere verklaringen zijn, zoals:

- toeval: de geschatte toename is 20% maar kan statistisch beschouwd ook 0% zijn, dus totaal geen effect van jojo-en.

- meetfouten. Het gewicht is door de deelnemers zelf gerapporteerd en niet door de onderzoekers gemeten. Het is bekend dat deelnemers vaak een lager gewicht opgeven dan zij werkelijk hebben (onderrapportage). De werkelijkheid wordt dan verkeerd weergegeven. Als de mate van onderrapportage verschilt voor mensen met jojo-gedrag en mensen zonder jojo-gedrag, kan dit de resultaten vertekenen. Het is niet duidelijk of er in deze studie een dergelijk verschil bestaat. Hier kan alleen over gespeculeerd worden. Enerzijds hebben de deelnemers met jojo-gedrag een hogere BMI en het is bekend dat mensen met overgewicht in sterkere mate onderrapporteren. Anderzijds wordt gesuggereerd dat mensen die jojo-en, juist accurater rapporteren dan mensen die niet jojo-en.

- onvoldoende power. Mogelijk is er echt een klein eigen effect van jojo-en, maar heeft deze studie onvoldoende aantoonkracht omdat bijvoorbeeld het aantal mensen dat coronaire hartziekte ontwikkelde te laag was. De onderzochte groep was relatief jong en is relatief kort gevolgd; een deel van de mensen zal pas op latere leeftijd een coronaire hartziekte ontwikkelen. Een voordeel van de studie is dat de ziektegevallen erg accuraat gemeten zijn. Er zitten daarom geen of nauwelijks meetfouten in de uitkomstmaat.

Een punt van aandacht is onze definitie van jojo-gedrag. Er is alleen informatie over gewichts*verlies* nagevraagd, niet over gewicht*stoename*. Redelijkerwijs nemen wij aan dat na elke afname wel een gewichtstoename heeft plaatsgevonden en we dus terecht over jojo-gedrag kunnen spreken. Echter, voor enkele mensen in de jojo-groep zou kunnen gelden dat ze niet zijn aangekomen na elke afvalpoging.

Een sterk punt van deze studie is dat duidelijk is nagevraagd dat het gewichtsverlies het gevolg was van diëten. Gewichtsverlies kan ook andere oorzaken hebben, zoals een onderliggende ziekte. In dit geval kunnen er onder mensen met jojo-gedrag gevallen van coronaire hartziekte voorkomen die niet te maken hebben met jojo-en maar met een onderliggende ziekte. Dit zou de relatie tussen jojo-gedrag en coronaire hartziekten kunnen vertekenen. De intentie om af te vallen is dus van belang. In de meeste andere studies is echter niet gevraagd naar de reden om af te vallen. In andere studies is jojo-gedrag meestal vastgesteld op basis van het gewicht van de deelnemers op verschillende leeftijden, vaak meerdere jaren van elkaar. Het kenmerk van jojo-en is echter dat gewichtsverandering in vrij korte tijd gebeurt.

De CAREMA-studie is uitgevoerd onder een brede groep mensen, die een afspiegeling vormen van de bevolking. Er was geen selectie op gewicht of geslacht. De resultaten en conclusies zijn dus ook toepasbaar op de algemene bevolking.

De eindconclusie van de studie is dat jojo-en geen onafhankelijke risicofactor was voor coronaire hartziekten na 5 jaar follow-up in een cohort van ruim 11.000 Nederlanders. Aanbevolen wordt om nader onderzoek te doen naar de samenhang tussen jojo-en en gewichtstoename, en de rol van biologische risicofactoren hierin. Hierbij moet de follow-up tijd lang zijn en *intentioneel* gewichtsverlies, evenals gewichtstoename, frequent gemeten worden onder een grote steekproef van de algemene bevolking.

3 Beleidsrelevantie

Er zijn enkele aanwijzingen uit wetenschappelijke studies dat herhaald afvallen en weer aankomen, het zogenaamde jojo-effect, het risico op hart- en vaatziekten vergroot. Als deze effecten werkelijk optreden, zijn ze waarschijnlijk gering. De Gezondheidsraad meent, dat een gering negatief effect van gewichtsfluctuaties niet opweegt tegen de potentiële gezondheidswinst van gewichtsverlies.² Ons onderzoek ondersteunt dit standpunt; herhaaldelijke gewichtsfluctuaties als gevolg van diëten komen hier niet uit naar voren als een onafhankelijke en belangrijke risicofactor voor het optreden van coronaire hartziekten.

Het huidige inzicht is dat bij mensen met een BMI <40 kg/m² een blijvend gewichtsverlies van 10-15%, behaald over periode van zes maanden tot een jaar, en behouden over een periode van twee jaar of langer, de kans op het ontwikkelen van complicaties zoals diabetes mellitus type 2 en coronaire hartziekten verlaagt. Volgens een meta-analyse kan 5% gewichtsverlies het risicoprofiel ten aanzien van diabetes mellitus type 2 al verbeteren. Slechts 10-15% gewichtsverlies leidt al tot een verbetering van het risicoprofiel ten aanzien van hypertensie en hyperlipidemie.²

Afvallen door het aanpassen van de leefstijl en vooral door minder te eten, is erg moeilijk. Hierbij spelen psychologische mechanismen een rol, maar ook gaan fysiologische regelmechanismen tegenwerken.⁶ De meeste mensen beginnen dan ook pas aan afvalpogingen als ze al duidelijk te zwaar zijn. Het is heel moeilijk om dan blijvend weer op een goed gewicht te komen. Zelfhulpmiddelen als voedingssupplementen, kruidenpreparaten, afslankproducten of extreme vermageringsdiëten zijn niet of onvoldoende effectief en veilig.² Jojo-gedrag verhoogt zelfs het risico op een uiteindelijk hoger gewicht, waarmee het indirect bijdraagt aan overgewicht-gerelateerde aandoeningen.

Het blijft dus, ongeacht de mogelijke intrinsieke nadelige gevolgen van het jojo-effect, belangrijk om overgewicht tegen te gaan, bij voorkeur in een vroeg stadium.

Referenties

1. Feskens, EJMW, Merry, AHHU, Deckers, JWEM, Poos, MJJCR. Neemt het aantal mensen met een coronaire hartziekte toe of af? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Hart vaatstelsel\ Coronaire hartziekten, 19 juni 2006. [Web Page].
2. Gezondheidsraad. Overgewicht en obesitas. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/07.
3. Jeffery RW. Does weight cycling present a health risk? *Am J Clin Nutr* 1996; 63(3 Suppl):452S-5S.
4. Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB *et al.* Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. *N Engl J Med* 1991; 324(26):1839-44.
5. Merry AH, Boer JM, Schouten LJ *et al.* Validity of coronary heart diseases and heart failure based on hospital discharge and mortality data in the Netherlands using the cardiovascular registry Maastricht cohort study. *Eur J Epidemiol* 2009; 24(5):237-47.
6. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Jeugd en Gezin. Nota Overgewicht. Uit balans: de last van overgewicht. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Jeugd en Gezin, 2009.
7. Wieren, SvR, Deckers, JWEM. Welke zorg gebruiken patiënten en wat zijn de kosten? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Hart vaatstelsel\ Coronaire hartziekten, 19 augustus 2008. [Web Page].

Bijlage: conceptartikel

The association between weight cycling and coronary heart disease: results of the CAREMA study

Contributors (dit is niet de definitieve auteurslijst)

S.W. van den Berg, E Velema, J.M.A. Boer. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands

P.A. van den Brandt, Department of Epidemiology, CAPHRI School for Public Health and Primary Care, and GROW– School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands.

L.J. Schouten, Department of Epidemiology, GROW– School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

A.P. Gorgels, Department of Cardiology, University Hospital Maastricht, Maastricht, the Netherlands

Abstract

Background Intentional weight loss often leads to weight cycling. Although weight cycling has often been associated with all cause and coronary heart disease (CHD) mortality, its association with incident CHD (fatal and non-fatal) has not been sufficiently studied. In this study we examined the association between weight cycling and incident CHD in the Dutch CAREMA study.

Methods The study population consisted of 11,276 persons, aged between 21 and 70, who were randomly sampled from Maastricht and surrounding communities. Weight cycling was considered as ≥ 3 diet attempts with a weight loss of ≥ 5 kg each. Fatal and non-fatal CHD cases (n=235) were identified by linkage to the Dutch causes of death registry and to the Cardiology Information System (CIS) of the University Hospital Maastricht. Cox regression analysis was used to assess the association between weight cycling and the risk of CHD.

Results Weight cyclers had a non-significant increased risk for CHD as compared to non-cyclers when adjusting for age, gender and cohort (Hazard Ratio (HR): 1.39; 95% Confidence interval (CI): 0.96-2.01). The HR decreased to 1.21 (95% CI: 0.81-1.81) after introducing body mass index (BMI) into the model and decreased further to 1.18 (95% CI: 0.79-1.76) after adjustment for hypertension, hypercholesterolemia and diabetes.

Conclusion Our results suggest a slightly higher risk for incident CHD for weight cyclers, but BMI seemed to explain a considerable part of this. An effect of weight cycling per se could not be shown.

Introduction

Worldwide there are approximately 1.6 billion adults with overweight (Body Mass Index BMI, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) and at least 400 million adults with obesity (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$).¹ Overweight and obesity are known risk factors for many disorders, including coronary heart disease (CHD), hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and certain cancers.² Parallel to the increased prevalence of overweight and obesity,^{3,4} the incidence of people trying to lose weight by dieting has also increased.⁵ According to Burke et al.⁶, most adults who are overweight have a history of previous weight-loss attempts. Intentional weight loss is often followed by weight regain sometimes overshooting the original weight. This pattern, which can consist of repeated cycles, is known as weight cycling or yo-yo dieting and may have harmful consequences, both physiological as well as psychological.⁷⁻⁹

There is evidence that risk factors of CHD, like weight gain^{5,10}, a larger amount of total body fat,¹¹ abdominal rather than gluteal body fat distribution,¹²⁻¹⁶ insulin resistance,¹⁷ diabetes,¹⁸ dyslipidemia¹⁹ and hypertension^{14,15,20} are promoted by weight cycling. These effects might occur either per se or indirectly via weight gain, and may thereby contribute to increased cardiovascular morbidity and mortality associated with weight fluctuation.⁵ Indeed, several large, population-based studies have shown weight cycling to be associated with increased risk of all-cause and CHD mortality.^{21;22-25} However, several studies did not observe any association between weight cycling and CHD mortality²⁶ or its risk factors.^{27,28} These inconsistent results may be explained by several factors. Firstly, the number of studies is limited. Secondly, it is difficult to compare studies because no standardized definition for weight cycling exists. Thirdly, the causal pathway between weight cycling and CHD risk factors is often unclear.

Additionally, only very few studies reported on the association between weight fluctuation and CHD morbidity.²⁴ More research into this association is highly relevant as CHD mortality has decreased while hospitalization increased over the last years.²⁹ Therefore, the aim of the present study was to prospectively investigate the association between weight cycling and incident CHD in a large population-based cohort.

Methods

Study population

For this study, data from the Cardiovascular Registry Maastricht (CAREMA) study were used. The CAREMA study consists of participants of two large monitoring projects in the Netherlands (Peilstationsproject and MORGEN-project) residing in Maastricht and surrounding

communities. First examinations were conducted between 1987 and 1997. Each year, a random sample of people aged 20-59 years was selected from municipality registries. A more detailed description of the CAREMA study is given by Merry et al.³⁰

In 1998, a questionnaire on health and lifestyle was sent to 19,560 subjects who were still alive and residing in the Netherlands. Only the participants who filled in this questionnaire and answered the question on weight cycling, were eligible for this study (n=12,559).

Assessment of weight cycling

Weight cycling was assessed with the question “How many times in your life have you lost ≥ 5 kg as a result of a diet attempt?” Answering options were: ‘never’, ‘1-2 times’, ‘3-5 times’, ‘6-10 times’ or ‘more than 10 times’. Subjects who reported to have lost this amount of weight 3-5 times or more were considered to be ‘cyclers’. Subjects who reported never or 1-2 times to have lost ≥ 5 kg of weight were considered to be ‘non-cyclers’. This is in line with criteria used by others.^{10 20 31}

Assessment of coronary heart disease incidence

Cardiologic follow-up was performed by record linkage of the cohort to the Cardiology Information System (CIS) of the University Hospital Maastricht (UHM) and to causes of death from Statistics Netherlands (CBS).

Information on vital status, emigration or moving outside the Maastricht region was obtained via the municipal registry. As events of subjects who moved to an area outside Maastricht before the baseline questionnaire (1998) would be missed, these subjects (n=795) were excluded. Subjects who moved outside the region, emigrated or died during follow-up (after 1998), were censored at the last date known to live in the region. Cases were censored at the date of the event. All remaining subjects were censored at the 31st of December 2003.

Causes of death were classified according to the tenth revision of the Internal Classification of Diseases (ICD-10). Subjects with ICD codes I20-I25 as primary or secondary cause of death and subjects with a clinical diagnosis of incident acute myocardial infarction, unstable angina pectoris, Coronary Artery Bypass Grafting (CABG), or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) obtained from the CIS were considered to be incident CHD cases. Subjects with a history of CHD before baseline were excluded (n=488).

Assessment of covariates

Information on covariates was gathered using the 1998 questionnaire. Subjects were asked to report their height and weight. Weight was reported up to the nearest kg and height to the

nearest cm. The body mass index (BMI) was calculated as body weight divided by height squared (kg/m^2).

The presence of hypertension and hypercholesterolemia was obtained by asking subjects whether they used medication for these disorders. Diabetes was obtained using self-reported physician-diagnosed diabetes.

Based on questions about smoking history, subjects were categorized as 'current', 'former' and 'never' smokers. Alcohol consumption was determined as the average number of glasses of alcoholic beverages consumed per week.

Based on questions about consumption of several food items, scores were calculated for 3 food groups: 'fruit and vegetables', 'kind of fat' and 'total amount of fat'. A higher food intake score represents an intake more in line with the national guidelines for healthy nutrition.³² Physical activity was assessed using the SQUASH questionnaire³³ and expressed as the time spent per week on moderate-intensive physical activity.

Social economic status was based on self-reported level of education. The following three categories were identified: low: 'primary school/ Koran school/ extraordinary lower education', medium: 'lower level practical skill training/ lower level high school/ first 3 years of high level high school' or high: 'high level practical skills training/ university/ university bachelor'.

Statistical analysis

After the exclusions mentioned above 11,276 subjects were available for data analysis. Differences in demographic, biological, clinical and lifestyle characteristics between cyclers and non-cyclers were evaluated using a t-test for normally distributed variables, the Kruskal-Wallis test for skewed variables and the chi-square test for discrete variables. Differences in CHD incidence between cyclers and non-cyclers were evaluated with Cox regression analysis. The time between baseline examinations and date of the first incident CHD event or censor date was used to calculate the person-years.

Models were adjusted for age, gender, cohort and smoking status. Cohort was added to account for possible differences in the original cohorts (Peilstationsproject or MORGEN). Smoking was added to the model because it is such a strong risk factor for CHD.³⁴ Additionally, social economic status, alcohol consumption, fruit and vegetable score, total fat score, kind of fat score, BMI, high blood pressure medication, high cholesterol medication, diabetes and physical activity were considered as confounders. They were added to the models when they changed the β -coefficient of weight cycling $\geq 10\%$. Possible interactions between weight cycling and gender, age and BMI on CHD risk were evaluated by including interactions terms into the models.

A considerable number of missing values were present for high blood pressure medication, high cholesterol medication, diabetes, smoking status and alcohol consumption. Missing values for alcohol consumption were imputed with the overall sample median. In addition, a variable was created to distinguish self-reported from imputed values and added to the model. For the other variables, missing values were included as a separate category. Data were analyzed using SPSS 15.0 for Windows. P-values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Almost 14% of the participants were identified as weight cyclers. Table 1 shows their baseline characteristics compared to those of non-cyclers. Cyclers were more often female, lower educated and had a higher BMI, than non-cyclers. Furthermore, cyclers more often reported the use of medication for hypertension or high cholesterol and physician-diagnosed diabetes. Cyclers consumed less alcoholic beverages and their diet appeared to be more in line with the National Guidelines for a healthy diet. There were no differences between cyclers and non-cyclers in mean follow-up time and CHD at baseline.

During follow-up, 235 subjects suffered from CHD. As expected, CHD cases were older, more often male, more likely to be current or former smoker and lower educated than non-cases (data not shown). They also had a higher BMI at baseline and more often used medication for high blood pressure or high cholesterol and more often reported to be diagnosed with diabetes (data not shown).

The crude HR showed a non-significant association between weight cycling and CHD risk (HR: 1.08, 95% CI: 0.75-1.56). However, after adjusting for age, gender and cohort (model 1) the HR increased to 1.39 (95%-CI 0.96-2.01). This HR was borderline statistically significant ($p=0.08$). The HR increased further to 1.41 (95% CI: 0.97-2.03) after including social economic status, alcohol consumption, fruit and vegetable score, total fat score and smoking status in the model (model 2). Further adjustment for BMI decreased the HR to 1.21 (95% CI 0.81-1.81) (model 3). Finally, after further adjustment for biological factors the hazard ratio decreased only slightly further to 1.18 (95% CI: 0.79-1.76) (model 4).

No significant effect modification by age, gender or BMI was observed.

Discussion

The results of the present longitudinal study showed a borderline significant increased risk for CHD associated with weight cycling after adjustment for demographic- and lifestyle factors. However, after additional adjustment for BMI, a non-significant hazard ratio of 1.21 (0.81-1.81) for weight cyclers as compared to non-cyclers remained. Further adjustment for diabetes and the use of medication for high blood pressure or high cholesterol levels did not materially alter this.

Several studies find an association between variability in body weight and all-cause, cardiovascular or coronary heart disease mortality^{21-24 35} independent of BMI or cardiovascular risk factors. In a study of Lissner et al.²⁴ in men the association with CHD morbidity also remained after adjustment for BMI and cardiovascular risk factors. In women, however, the increased risk of CHD morbidity among women with variable body weight diminished and was no longer statistically significant after adjustment for BMI. We found similar results in our study. In this respect it must be noted that we used self-reported data on weight and height to calculate BMI. It is known that subjects of higher weight, and especially women, tend to underreport their weight to act in a social desirable fashion.³⁶ This may imply that the degree of underreporting may be higher among weight cyclers than among non-cyclers. However, White et al.³⁷ found that weight cycling is related to better accuracy of reporting one's weight. Frequent weight cycling may lead to heightened attentiveness to current body weight, perhaps through increased frequency of weighing and subsequent accurate knowledge of body weight. This may imply that the degree of underreporting may be lower among weight cyclers than among non-cyclers. Therefore, it remains unclear whether or not BMI accounts for the higher CHD risk among weight cyclers.

The observation that cardiovascular risk factors do not explain the possible increased CHD risk among weight cyclers is supported by several observational studies which did not find an association between weight cycling and CHD risk factors.^{26 27 31 38-40} In a 30-month weight loss and maintenance program, Wing et al.²⁷ also found no adverse effects of weight cycling on cardiovascular risk factors (blood pressure, plasma lipids, waist-to-hip ratio and percentage body fat). Also, Li et al.⁴¹ observed no adverse effects on lipid profile and blood pressure in a study of 480 obese subjects who restarted a weight reduction program 1-4 times. In contrast, a small experimental study among five women who lost and regained weight twice within 180 days observed an increase in blood pressure and plasma triglycerides with weight cycling after adjustment for baseline weight and weight change.⁴²

In our study, the borderline significant increased risk for CHD among weight cyclers seemed to be mainly explained by their higher BMI. However, from our data we cannot conclude whether

weight cycling contributed to the higher BMI among weight cyclers. After all, the data on weight cycling and BMI was obtained at the same moment. It is therefore unknown whether increased BMI is in part a result of weight cycling, as supported by several prospective studies.^{10 31} Alternatively, subjects with a high BMI are more prone to dieting^{43 44} and consequently weight cycling.⁴⁵

The CHD incidence rate in our population was low (2.1%). This results from both the relatively short follow-up (five years maximum) and the young age at baseline (48.8 year). The fact that our risk estimate was only borderline statistically significant may have therefore resulted from the relatively low number of CHD cases (n=235). Furthermore, the information about weight cycling was obtained by asking subjects the number of times a diet attempt had resulted in a weight loss of five kilograms or more. Therefore, information about possible (quick) weight regain was lacking and we cannot exclude the possibility of misclassification. However, several studies have shown that people tend to remember their weight history⁴⁶, as well as the frequency of dieting and the amount of weight loss accurately.⁴⁷ Furthermore, we were aware of the intentionality of the weight loss, while other studies often use weight variability, ignoring the intentionality of weight loss.¹⁴ This excludes the possibility that preexisting disease resulting in weight has influenced our results.

In general, a standardized definition of weight cycling is lacking. This hampers the comparison of our results to earlier studies about the health effects of weight cycling. A considerable number of studies use weight variability based on repeated weight measurements as exposure variable. In most of these epidemiological studies, however, the measurements are at least 1 year and sometimes 5 or more years apart. Because weight cycles associated with dieting are rarely of this duration, it is questionable whether these studies measure weight cycling due to dieting.⁴⁸ In order to increase the comparability between studies, we suggest that both information about the magnitude and frequency of weight losses due to dieting and the regains should be obtained.

There are several strengths to our study. Firstly, the subjects of study were selected from the general population and not selected for weight or sex. Most studies examining the association between weight cycling and (risk factors for) CHD used overweight or obese people and sometimes only men or women.^{27 28 38 41 49} Consequently, the results of our study will be more applicable to the normal population. Secondly, the number of weight cycling subjects in our study (n=1572) is by far the largest group reported. Thirdly, we used a clinical registry for case ascertainment, i.e. the CIS of the University Hospital Maastricht. Other studies often use hospital discharge and mortality registries.^{50 51} However, it was shown in the CAREMA population that incidence rates based on hospital discharge and mortality data may

underestimate true incidence rates. A considerable number of cases was found in the CIS, but missed or miscoded when using the hospital discharge registry of the same hospital for follow-up.³⁰

In conclusion, we have shown that weight cycling was no independent risk factor for CHD after 5 years of follow-up, in a cohort of 11,276 Dutch adults. The slightly higher risk for CHD for weight cyclers can be partly explained by the higher BMI of weight cyclers. No significant negative health effects, regarding CHD, could therefore be ascribed to weight cycling per se. These results support the health benefits of preventing overweight and maintenance of body weight.

References

1. WHO. Obesity and overweight. WHO fact sheet No 311, 2006.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>. Accessed 4 May 2009
2. International Obesity Task Force Secretariat. The global challenge of obesity and the International Obesity Task Force. 2002.
<http://www.iuns.org/features/obesity/obesity.htm>. Accessed 4 May 2009
3. Low S, Chin MC, Deurenberg-Yap M. Review on epidemic of obesity. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38:57-9.
4. James PT. Obesity: the worldwide epidemic. *Clin Dermatol* 2004; 22:276-80.
5. Montani J-P, Viecelli AK, Dulloo AG. Weight cycling during growth and beyond as a risk factor for later cardiovascular diseases: the 'repeated overshoot' theory. *Int J Obes* 2006; 30:S58-S66.
6. Burke LE, Steenkiste A, Music E, Styn MA. A descriptive study of past experiences with weight-loss treatment. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:640-7.
7. Blackburn GL, Wilson GT, Kanders BS *et al*. Weight cycling: the experience of human dieters. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(5 Suppl):1105-9.
8. No authors listed. Weight cycling. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *JAMA* 1994; 272:1196-202.
9. Goldbeter A. A model for the dynamics of human weight cycling. *J Biosci* 2006; 31:129-36.
10. Kroke A, Liese AD, Schulz M *et al*. Recent weight changes and weight cycling as predictors of subsequent two year weight change in a middle-aged cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:403-9.
11. Manore MM, Berry TE, Skinner JS, Carroll SS. Energy expenditure at rest and during exercise in nonobese female cyclical dieters and in nondieting control subjects. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:41-6.
12. Guagnano MT, Ballone E, Pace-Palitti V *et al*. Risk factors for hypertension in obese women. The role of weight cycling. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:356-60.
13. Rodin J, Radke-Sharpe N, Rebuffe-Scrive M, Greenwood MRC. Weight cycling and fat distribution. *Int J Obes* 1989; 14:303-10.
14. Vergnaud AC, Bertrais S, Oppert JM *et al*. Weight fluctuations and risk for metabolic syndrome in an adult cohort. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:315-21.
15. Guagnano MT, Pace-Palitti V, Carrabs C, Merlitti D, Sensi S. Weight fluctuations could increase blood pressure in android obese women. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96:677-80.

16. Wallner SJ, Luschnigg N, Schnedl WJ *et al.* Body fat distribution of overweight females with a history of weight cycling. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:1143-8.
17. Zhang H, Tamakoshi K, Yatsuya H *et al.* Long-term body weight fluctuation is associated with metabolic syndrome independent of current body mass index among Japanese men. *Circ J* 2005; 69:13-8.
18. Field AE, Manson JE, Laird N, Williamson DF, Willett WC, Colditz GA. Weight cycling and the risk of developing type 2 diabetes among adult women in the United States. *Obes Res* 2004; 12:267-74.
19. Olson MB, Kelsey SF, Bittner V *et al.* for the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study Group. Weight cycling and high-density lipoprotein cholesterol in women: evidence of an adverse effect: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1565-71.
20. Lahti-Koski M, Mannisto S, Pietinen P, Vartiainen E. Prevalence of weight cycling and its relation to health indicators in Finland. *Obes Res* 2005; 13:333-41.
21. Blair SN, Shaten J, Brownell K, Collins G, Lissner L. Body weight change, all-cause mortality, and cause-specific mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Intern Med* 1993; 119(7 Pt 2):749-57.
22. 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; 30:153-65.
23. Hamm P, Shekelle RB, Stamler J. Large fluctuations in body weight during young adulthood and twenty-five-year risk of coronary death in men. *Am J Epidemiol* 1989; 129:312-8.
24. Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB *et al.* Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. *N Engl J Med* 1991; 324:1839-44.
25. Folsom AR, French SA, Zheng W, Baxter JE, Jeffery RW. Weight variability and mortality: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20:704-9.
26. Lissner L, Andres R, Muller DC, Shimokata H. Body weight variability in men: metabolic rate, health and longevity. *Int J Obes* 1990; 14:373-83.
27. Wing RR, Jeffery RW, Hellerstedt WL. A prospective study of effects of weight cycling on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 1995; 155:1416-22.
28. Graci S, Izzo G, Savino S *et al.* Weight cycling and cardiovascular risk factors in obesity. *Int J Obes* 2003; 28:65-71.
29. Scholte op Reimer WJM, Gitt AK, Boersma E, Simoons ML (eds.). *Cardiovascular*

- Diseases in Europe. Euro Heart Survey 2006. Sophia Antipolis: European Society of Cardiology, 2006.
30. Merry AH, Boer JM, Schouten LJ *et al.* Validity of coronary heart diseases and heart failure based on hospital discharge and mortality data in the Netherlands using the cardiovascular registry Maastricht cohort study. *Eur J Epidemiol* 2009; 24:237-247..
 31. Field AE, Byers T, Hunter DJ *et al.* Weight cycling, weight gain, and risk of hypertension in women. *Am J Epidemiol* 1999; 150:573-9.
 32. Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2006. Den Haag, Gezondheidsraad, 2006; publication no 2006/21 (in Dutch).
 33. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Saris WH, Kromhout D. Reproducibility and relative validity of the short questionnaire to assess health-enhancing physical activity. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:1163-9.
 34. Gordon T, Kannel WB. Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy, and application. *Am Heart J* 1982; 103:1031-9.
 35. Peters ET, Seidell JC, Menotti A *et al.* Changes in body weight in relation to mortality in 6441 European middle-aged men: the Seven Countries Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19:862-8.
 36. Larson MR. Social desirability and self-reported weight and height. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:663-5.
 37. White MA, Masheb RM, Burke-Martindale C, Rothschild B, Grilo CM. Accuracy of self-reported weight among bariatric surgery candidates: the influence of race and weight cycling. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15:2761-8.
 38. Jeffery RW, Wing RR, French SA. Weight cycling and cardiovascular risk factors in obese men and women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:641-4.
 39. Taylor CB, Jatulis DE, Fortmann SP, Kraemer HC. Weight variability effects: a prospective analysis from the Stanford Five-City Project. *Am J Epidemiol* 1995; 141:461-5.
 40. Nakanishi N, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K. Effects of weight variability on cardiovascular risk factors; a study of nonsmoking Japanese male office workers. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:1226-30.
 41. Li Z, Hong K, Wong E, Maxwell M, Heber D. Weight cycling in a very low-calorie diet programme has no effect on weight loss velocity, blood pressure and serum lipid profile. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:379-85.
 42. Kajioaka T, Tsuzuku S, Shimokata H, Sato Y. Effects of intentional weight cycling on non-obese young women. *Metabolism* 2002; 51:149-54.

43. Serdula MK, Mokdad AH, Williamson DF, Galuska DA, Mendlein JM, Heath GW. Prevalence of attempting weight loss and strategies for controlling weight. *JAMA* 1999; 282:1353-8.
44. Bendixen H, Madsen J, Bay-Hansen D *et al.* An observational study of slimming behavior in Denmark in 1992 and 1998. *Obes Res* 2002; 10:911-22.
45. Elfhag K, Rossner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obes Rev* 2005; 6:67-85.
46. Olivarius NF, Andreassen AH, Loken J. Accuracy of 1-, 5- and 10-year body weight recall given in a standard questionnaire. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21:67-71.
47. Wadden TA, Bartlett S, Letizia KA, Foster GD, Stunkard AJ, Conill A. Relationship of dieting history to resting metabolic rate, body composition, eating behavior, and subsequent weight loss. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(1 Suppl):203S-8S.
48. Jeffery RW. Does weight cycling present a health risk? *Am J Clin Nutr* 1996; 63(3 Suppl):452S-5S.
49. van Dale D, Saris WH. Repetitive weight loss and weight regain: effects on weight reduction, resting metabolic rate, and lipolytic activity before and after exercise and/or diet treatment. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:409-16.
50. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951; 41:279-81.
51. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I *et al.* for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.

Table 1. Baseline demographic, biological, clinical and lifestyle characteristics according to weight cycling status.

	Cyclers n=1572	Non-cyclers n=9704	p-value
Age (yrs)	48.7 ±10.1	48.8 ±10.9	0.84
Male gender (%)	31.6 (497)	46.2 (4484)	<0.0001
Cohort (%)			
Peil	62.0 (974)	60.5 (5874)	0.28
Morgen	38.0 (598)	39.5 (3830)	
BMI (kg/m ²) ^a	28.2 [25.6; 30.9]	24.3 [22.2; 26.5]	<0.0001
BMI classes (%) ^a			
<25	19.9 (305)	57.6 (5428)	<0.0001
25-30	46.5 (713)	35.9 (3383)	
≥ 30	33.6 (516)	6.5 (611)	
High blood pressure medication* (%)			
Yes	17.0 (267)	8.8 (858)	<0.0001
No	77.0 (1211)	84.9 (8237)	
Missing	6.0 (94)	6.3 (609)	
High cholesterol medication* (%)			
Yes	4.3 (67)	3.0 (287)	0.006
No	89.1 (1400)	90.5 (8778)	
Missing	6.7 (105)	6.6 (639)	
Physician diagnosed diabetes* (%)			
Yes	4.3 (67)	2.2 (213)	<0.0001
No	94.0 (1477)	96.3 (9347)	
Missing	1.8 (28)	1.5 (144)	
Educational level (%)			
Low	65.5 (1030)	57.4 (5571)	<0.0001
Medium	20.0 (315)	22.4 (2171)	
High	14.1 (221)	19.9 (1934)	
Missing	0.4 (6)	0.3 (28)	

Table 1 (continued). Baseline demographic, biological, clinical and lifestyle characteristics according to weight cycling status.

	Cyclers n=1572	Non-cyclers n=9704	p-value
Smoking history (%)			
Never	28.2 (443)	30.6 (2966)	0.82
Former	39.2 (616)	34.4 (3341)	
Current	27.9 (439)	30.2 (2935)	
Missing	4.7 (74)	4.8 (462)	
Time spent on moderate activity (min/week)	300 [120; 570]	300 [120; 565]	0.41
Alcohol consumption (glasses /week) ^b	4.0 [1.0; 10.0]	5.0 [1.0; 10.0]	<0.0001
Fruit and vegetable score** (%)			
0-1	53.6 (842)	59.6 (5785)	<0.0001
2-3	32.3 (508)	30.4 (2947)	
4-6	14.1 (222)	10.0 (972)	
Kind of fat score** (%)			
0	46.8 (736)	51.9 (5041)	0.001
1	44.5 (700)	39.3 (3809)	
2	8.7 (136)	8.8 (854)	
Total fat score** (%)			
0-2	3.1 (48)	5.3 (516)	<0.0001
3-4	34.8 (547)	46.8 (4537)	
5-8	62.2 (977)	47.9 (4651)	

Results are presented as means \pm SD for normally distributed variables, as median [25th; 75th percentile] for variables with a skewed distribution and as % (n) for categorical variables.

* Self reported data

** A higher food intake score represents a food intake more in line with national guidelines for healthy nutrition (The Netherlands Nutrition Centre).

a: n=38 (2.4%) and n=282 (2.9%) missing values for weight cyclers and non-cyclers respectively.

b: n=153 (9.7%) and n=780 (8.0%) missing values for weight cyclers and non-cyclers respectively.

Table 2. Hazard ratio for fatal and non-fatal CHD according to cycling status.

	Cyclers (n=1572)		Non-cyclers (n=9704)
	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio
Crude	1.08	0.75-1.56	1 (reference)
Model 1	1.39	0.96-2.01	1 (reference)
Model 2	1.41	0.97-2.03	1 (reference)
Model 3	1.21	0.81-1.81	1 (reference)
Model 4	1.18	0.79-1.76	1 (reference)

Model 1 is adjusted for gender, age and cohort.

Model 2 is model 1 additionally adjusted for social economic status, alcohol consumption, fruit and vegetable score, total fat score and smoking status.

Model 3 is model 2 additionally adjusted for BMI

Model 4 is model 3 additionally adjusted for medication use for high blood pressure and high cholesterol and selfreported physician-diagnosed diabetes