

Entendiendo el aumento de peso en la menopausia

S. R. Davis¹, C. Castelo-Branco², P. Chedraui³, M. A. Lumsden⁴, R. E. Nappi⁵, D. Shah⁶ y P. Villaseca⁷

¹Women's Health Research Program, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; ²Hospital Clínic Barcelona, Spain; ³Institute of Biomedicine, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador; ⁴Head of Reproductive & Maternal Medicine, School of Medicine, University of Glasgow, Scotland, UK; ⁵Research Centre for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, IRCCS S. Matteo Foundation, University of Pavia, Italy; ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Breach Candy Hospital and Research Center, Jaslok Hospital and Research Center, Sir Hurkisondas Hospital and Research Center, Mumbai, India; ⁷Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Palabras claves: MENOPAUSIA, OBESIDAD, AUMENTO DE PESO, ESTROGENO

Correspondencia: Professor S. R. Davis, Women's Health Research Program, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne 3004, Australia

RESUMEN

Objetivo El objetivo de esta revisión fue resumir las publicaciones acerca del impacto de la transición de la menopausia sobre el peso y la composición corporal.

Métodos Realizamos una búsqueda de la literatura utilizando Medline (Ovid, desde el año 1946 hasta la actualidad) y Pub-Med (1966–2012) para encontrar estudios en idioma inglés que incluyeran los siguientes términos de búsqueda: «menopausia», «edad media», «hormonoterapia» o «estrógeno» combinados con «obesidad», «peso corporal» o «composición corporal».

Resultados Aunque el aumento de peso por sí mismo no puede atribuirse a la transición de la menopausia, el cambio hormonal en la menopausia se asocia con un aumento de la grasa corporal total y de la grasa abdominal. El sobrepeso en la edad media no solo se asocia con un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, sino que también afecta negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud y al funcionamiento sexual. Algunos estudios realizados en animales y seres humanos indican que esta tendencia hacia la acumulación central de grasa abdominal se reduce con estrogenoterapia. Los estudios indican en su mayor parte una disminución de la masa grasa total con estrogenoterapia y el tratamiento con estrógeno y progestágeno, mejora de la sensibilidad a la insulina y una reducción del porcentaje de aparición de diabetes de tipo 2.

Conclusión Los cambios hormonales en la perimenopausia contribuyen de manera importante al aumento de la obesidad abdominal, lo que conduce a más morbilidad física y psicológica. Existen pruebas robustas de que la estrogenoterapia podría prevenir en parte este cambio relacionado con la menopausia en la composición corporal y las secuelas metabólicas asociadas con ello. Sin embargo, se necesitan más estudios para identificar a las mujeres que tienen más probabilidad de obtener un beneficio metabólico con hormonoterapia en la menopausia para elaborar recomendaciones clínicas basadas en la evidencia.

INTRODUCCIÓN

El aumento de peso es una de las principales preocupaciones de salud para las mujeres con edades comprendidas entre los 55 y los 65 años¹. Esto es comprensible, ya que la obesidad es uno de los trastornos nutricionales más frecuentes en todo el mundo y su prevalencia va en aumento. A nivel mundial, la prevalencia de la obesidad ha aumentado más del doble desde 1980. En el año 2008,

1500 millones de adultos con edad igual o superior a los 20 años presentaban sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] de 25–29.9 kg/m²), un problema que afecta tanto a los países desarrollados como en desarrollo. De estos, más de 200 millones de hombres y casi 300 millones de mujeres eran obesos (IMC \geq 30 kg/m²)². Además, las tasas de obesidad han aumentado notablemente en los países en desarrollo que adoptan un estilo de vida occidental (disminución de la actividad física y consumo excesivo de alimentos hiperenergéticos baratos). El fuerte aumento de los porcentajes de sobrepeso y obesidad observado en los últimos veinte años depende de, o está controlado por, varios factores y solo es atribuible en parte a los cambios en el estilo de vida.

Los efectos nocivos de la obesidad son diversos y varían desde un aumento del riesgo de muerte prematura a varias enfermedades no mortales que producen un impacto negativo sobre la calidad de vida. La obesidad es un factor de riesgo importante para la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares, enfermedades cardíacas coronarias, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ictus) e hipertensión². Sin embargo, la relación entre obesidad y enfermedad metabólica es compleja. Cada vez se reconoce más la existencia de un fenotipo obeso aunque metabólicamente sano que se observa en aproximadamente el 9% de los hombres y el 16% de las mujeres obesas³. La menor tasa de anomalías cardiometabólicas en personas obesas metabólicamente sanas no se explica por la composición de la alimentación ni el nivel de actividad física, lo que resalta la importancia de una contribución genética a la predisposición a las comorbilidades de la obesidad⁴. La obesidad, también un factor de riesgo importante de la incontinencia urinaria, la demencia, algunos tipos de cáncer (de endometrio, mama y colon) y de trastornos musculoesqueléticos, especialmente artrosis, una enfermedad degenerativa de las articulaciones muy incapacitante².

La obesidad produce consecuencias psicosociales importantes. La depresión y los síntomas depresivos son habituales entre los pacientes obesos. Según confirman cada vez más las publicaciones, la obesidad afecta de forma importante a la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL, por sus siglas en inglés)⁵⁻⁷: afecta a la competencia física, al aspecto, a la autoestima y al funcionamiento social. En estos resultados no existen diferencias claras entre sexos y etnias.

En general, la obesidad es característicamente más prevalente en mujeres que en hombres. Se han propuesto varias explicaciones para justificar esta diferencia en la obesidad según el sexo; sin embargo, ninguna ha sido concluyente. Las fluctuaciones en las hormonas sexuales en las diferentes etapas de la

vida reproductiva, tal como la menarquia, el embarazo y la transición de la menopausia, podrían tener un rol en la expansión del tejido adiposo.

La transición de la menopausia empieza con el inicio de las irregularidades menstruales y finaliza con el último período menstrual. Numerosos estudios han demostrado que la transición menopáusica se asocia con cambios desfavorables en la composición del cuerpo, deposición de la grasa abdominal y consecuencias sobre la salud en general; por esta razón, resulta obligatorio investigar los cambios en estos factores de riesgo durante la transición menopáusica. Esta revisión resume y analiza la contribución en mujeres de la transición de la menopausia a la obesidad.

¿ES EL AUMENTO DE PESO EN LA EDAD MEDIA CONSECUENCIA DE LA MENOPAUSIA O DEL ENVEJECIMIENTO?

Los estudios que se han centrado en la pregunta de si el aumento de peso en la edad media es sencillamente una función de la edad o debido a los cambios hormonales que tienen lugar en relación con la menopausia llegaron a la conclusión de que el aumento de peso constante de aproximadamente 0.5 kg anuales se debe a la edad más que a la menopausia en sí⁸⁻¹⁰. Estos estudios incluyen comparaciones transversales del peso en mujeres de edad cronológica similar aunque de estado menopáusico variable (premenopausia, perimenopausia y posmenopausia), y estudios longitudinales que han examinado el porcentaje del cambio en el peso y el impacto del estado menopáusico y el cambio hormonal. Además, es importante considerar la etnia y la actividad física, ya que estas producen un efecto profundo sobre la obesidad y la distribución grasa¹¹⁻¹³.

El estudio SWAN (*Study of Women's Health across the Nation*, estudio de la salud femenina en la nación) incluyó cinco grupos étnicos en Estados Unidos: caucásicas, afroamericanas, hispanas, chinas y japonesas¹⁴. En una encuesta telefónica de 16 000 participantes en el estudio, no se encontró ninguna diferencia en el IMC comunicado por las participantes entre las mujeres pre- y posmenopáusicas, realizando el ajuste según la edad y otras covariantes¹⁵. Este resultado se confirmó en un pequeño estudio transversal de gasto energético, composición corporal y estado menopáusico realizado como parte del estudio SWAN, que también consideró el impacto de la etnia. Este subestudio comunicó que la mediana del peso de las mujeres chinas premenopáusicas y posmenopáusicas tempranas no era estadísticamente diferente de la mediana de peso de las mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas tardías¹⁶. La mediana de peso de las mujeres caucásicas del estudio fue significativamente mayor que la

de las mujeres chinas, y tampoco difirió en función del estado menopáusico. El aumento de peso medio a lo largo de 3 años en la cohorte del estudio SWAN fue de 2.1 kg pero no se relacionó con el estado menopáusico⁸.

En resumen: el aumento de peso no parece verse afectado por los cambios hormonales de la menopausia.

EFFECTOS DE LA PÉRDIDA DE PRODUCCIÓN DE LAS HORMONAS OVÁRICAS SOBRE EL PESO Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Hallazgos de los modelos en animales

Los estudios en modelos en animales indican que los cambios hormonales en la menopausia contribuyen a los cambios en la composición corporal y la distribución grasa. Algunos estudios en ratones han demostrado que la pérdida de función ovárica promueve un aumento independiente de la alimentación de la masa de tejido adiposo y las patologías metabólicas asociadas⁹. Diversos estudios han mostrado que la ovariectomía causa obesidad en ratones^{17,18}. Los ratones hembras ovariectomizadas muestran un menor gasto energético, sin cambios concomitantes en la ingesta energética, resultante en hipertrofia adipocitaria, inflamación del tejido adiposo y el desarrollo de hígado graso¹⁷. Sin embargo, cuando se complementó la alimentación con 17 β -estradiol, los ratones hembra ovariectomizadas ya no desarrollaron esteatosis hepática ni resistencia a la insulina¹⁸. En este modelo, la complementación con estradiol también protegió contra la hipertrofia adipocitaria, la inflamación y la agresión oxidativa del tejido adiposo¹⁸. El hecho de que la acumulación central de grasa sea una consecuencia de la carencia de estrógenos también está respaldado por algunos estudios en ratones con el gen de la aromatasa inactivado (ArKO), que no pueden sintetizar estrógenos endógenos. Los ratones hembras ArKO presentan obesidad muy pronto, incluso a los 3 meses de edad, lo que se caracteriza por aumentos marcados en las almohadillas de grasa gonadales e infrarrenales¹⁹. Este aumento de la adiposidad no se debe simplemente a la hiperfagia o al menor gasto energético en reposo sino que, al igual que en los ratones hembras ovariectomizadas, se asocia con un menor gasto energético debido a la reducción de la actividad física²⁰. Algunos estudios realizados en ratones hembras con delección del receptor- α estrogénico (RE α) (ratones con RE α inactivado) han comunicado hallazgos similares²¹. El tratamiento reconstitutivo con estradiol en ratones ArKO hembras resulta principalmente en un menor volumen adipocitario con pocos cambios en los factores que controlan la síntesis *de novo* de ácidos grasos adipocitarios, lo que sugiere que los cambios en la absorción de

lípidos de la circulación son los mecanismos principales por los que el estradiol regula la acumulación de grasa¹⁹.

Además de la deficiencia estrogénica que se asocia con un menor gasto energético, también hay pruebas en los modelos en animales de que el estrógeno es importante en las conductas de alimentación y el tamaño de la comida²¹. Los estrógenos pueden producir acciones directas a través del RE α o actuar indirectamente para disminuir los péptidos orexigénicos y el consumo de alimentos, tal como revisan detalladamente Brown y Clegg²¹.

En resumen, los datos disponibles de los modelos en animales indican que la disminución de estrógenos favorece la acumulación de grasa abdominal central y los estudios en animales indican que esto mejora con la estrogenoterapia.

Hallazgos de estudios en seres humanos

La incidencia de obesidad abdominal es casi el doble que la de obesidad general, con unos porcentajes en el año 2008 en Estados Unidos del 65.5% en las mujeres de 40 a 59 años de edad y del 73.8% en mujeres de 60 años o más²². Se ha sugerido que el IMC, no el estado menopáusico, determina la adiposidad central en las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, existen pruebas considerables de que la perimenopausia se asocia a un aumento más rápido de la masa grasa y la redistribución de la grasa al abdomen, resultando en una transición de un patrón ginoide a un patrón androide de la distribución de la grasa y en un aumento de la grasa corporal total¹¹. Algunos estudios que utilizan diversas modalidades radiológicas han demostrado que las mujeres posmenopáusicas tienen mayor cantidad de grasa intrabdominal en comparación con las mujeres premenopáusicas^{23,24}. La circunferencia de la cintura representa tanto el tamaño del depósito de tejido adiposo visceral y subcutáneo, y se correlaciona estrechamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular. En las mujeres también se asocia estrechamente con la dislipidemia²⁵. La relación entre cintura y cadera (RCC) es otro indicador de la acumulación de grasa visceral que también puede cuantificarse mediante tomografía computada (TC)²⁶.

La grasa abdominal puede considerarse como un órgano endocrino debido a su capacidad de secretar adipocinas y otras sustancias que se asocian estrechamente con enfermedades metabólicas como la resistencia a la insulina, la diabetes de tipo 2 y el síndrome metabólico²⁷. El envejecimiento y la

transición de la menopausia se asocian cada uno de ellos con cambios en el metabolismo del tejido adiposo, lo que puede contribuir a la acumulación de la grasa corporal después de la menopausia²⁸.

Los cambios nocivos en los marcadores inflamatorios y las adipocinas se correlacionan estrechamente con un aumento de la adiposidad visceral en la menopausia²⁹. La proteína de transporte, la globulina sérica de fijación de las hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés), es un fuerte marcador independiente de la resistencia a la insulina³⁰⁻³² y del riesgo de diabetes de tipo 2³³, y se la ha implicado cada vez más en la patogenia de la diabetes de tipo 2 y la enfermedad cardiovascular³³⁻³⁵. La concentración de SHBG en mujeres posmenopáusicas se correlaciona negativamente con la grasa visceral^{26,36} y con un perfil adverso de adipocinas³⁷. Cabe destacar que la relación entre la SHBG y la resistencia a la insulina en las mujeres posmenopáusicas es independiente tanto de los andrógenos como de los estrógenos endógenos³⁸. Por lo tanto, una circunferencia de cintura elevada, que indica la acumulación de un exceso de grasa abdominal central, y una baja concentración de SHBG, son factores de predicción independientes del riesgo de enfermedad metabólica en las mujeres posmenopáusicas.

Se ha observado un cambio importante en la circunferencia de la cintura en relación con el final del período menstrual³⁹ y se han reportado aumentos significativos de la grasa abdominal central en algunos estudios longitudinales realizados en mujeres caucásicas y asiáticas^{40,41}. Se han observado aumentos importantes en la masa grasa total, el porcentaje de masa grasa, la masa de grasa troncal y la grasa visceral en mujeres premenopáusicas no obesas seguidas por varios años⁴⁰. Las mujeres que se volvieron perimenopáusicas o posmenopáusicas en el tercer año de seguimiento mostraron un aumento importante de la grasa visceral ($p < 0.01$) en comparación con el valor inicial. También se ha observado un aumento de la circunferencia de la cintura y de la masa grasa (medidas mediante impedancia bioeléctrica) en relación con el final del período menstrual⁴². Estos cambios se produjeron de forma similar en mujeres afroamericanas y caucásicas.

En Asia, los diferentes grupos étnicos muestran diferentes niveles de resistencia a la insulina, y la etnia modifica la relación entre resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 que está relacionada con un aumento de la adiposidad central^{43,44} y, posiblemente, con una menor actividad⁴³. Las mujeres de origen hindú presentan un riesgo significativamente elevado de desarrollar diabetes de tipo 2, pero no está claro el impacto de la menopausia en sí misma sobre este riesgo. Estudios sobre la transición de la menopausia y los cambios en la composición corporal en mujeres chinas indican que la menopausia

produce un efecto independiente sobre el aumento de la masa grasa así como un incremento de la adiposidad central⁴¹.

En consistencia con la idea de que el aumento de peso se ve influido principalmente por la edad, no por la menopausia, la literatura publicada no respalda efecto adverso alguno derivado de una insuficiencia ovárica prematura (IOP) espontánea sobre el peso corporal y, en general, las mujeres con IOP tienden a ser más delgadas⁴⁵. Sin embargo, no hay datos relacionados con la distribución de la grasa en mujeres con IOP espontánea. La obesidad central es frecuente en mujeres con IOP bido al síndrome de Turner. La inconfundible composición antropométrica de las mujeres con síndrome de Turner se asocia con un IMC y RCC más altos, así como una masa grasa, adiposidad central y adiposidad hepática mayores cuando se comparan con controles normales de la misma edad⁴⁶. Aún así, las pacientes con síndrome de Turner muestran un patrón metabólico diferente al observado en la menopausia natural: tienen frecuentemente una tolerancia anómala a la glucosa y un nivel alto de triglicéridos, pero con reducción de la secreción de insulina en lugar de la esperada hiperinsulinemia. Se especula que estas mujeres podrían presentar una alteración de la función de las células β del páncreas, debida hipotéticamente a la implicación de algunos genes todavía desconocidos del cromosoma X⁴⁷.

OTROS FACTORES QUE AFECTAN AL AUMENTO DE PESO EN LA EDAD MEDIA

La obesidad se ve muy influida por factores genéticos, demográficos, sociales y conductuales. En general, la obesidad en las mujeres se asocia de forma inversa con una peor educación y urbanización^{48,49}. Otros factores que se han hallado que predicen significativamente la obesidad en las mujeres incluyen un bajo nivel de actividad, paridad, antecedentes familiares de obesidad y matrimonio a una edad temprana⁴⁸. Aunque tradicionalmente la obesidad se ha relacionado con la ingesta de alimentos y actividad, cada vez hay más pruebas de que la alteración de los ritmos circadianos y el horario de la ingesta de alimentos, junto con el trabajo por turnos y la privación del sueño pueden contribuir al aumento de peso⁵⁰. Aunque parece lógico que factores tales como saltarse el desayuno, una frecuencia de ingesta de alimentos de una vez al día, tomar tentempiés, tomar comidas irregulares, comer fuera de casa, el consumo de comidas rápidas, la ingesta de comidas preparadas para llevar a casa, el consumo de porciones grandes de alimentos y comer hasta la saciedad podrían predecir la obesidad; las publicaciones en este campo continúan sin ser concluyentes debido a las discrepancias metodológicas entre los estudios^{51,52}.

La obesidad se asocia con aflicción psicológica y una baja autoestima, y hay pruebas de que la obesidad predice la aparición de depresión. Sin embargo, en las mujeres y en función de la cultura los factores intrapersonales y contextuales pueden confundir la relación entre obesidad y depresión, debido a la percepción variada de los problemas de imagen corporal. Más aún, un espectro de depresión puede ser el mayor consumo de alimentos y la disminución de la actividad física⁵³, y las mujeres que presentan depresión tienden a ganar más peso a lo largo de la adultez⁵⁴. La mayoría de los estudios poblacionales comunican una asociación entre obesidad y depresión⁵⁵, y se ha hallado en mujeres una relación bidireccional entre la depresión y la diabetes de tipo 2⁵⁶. La perimenopausia se asocia a una mayor vulnerabilidad a la depresión; el riesgo aumenta desde el principio hasta el final de la perimenopausia y disminuye durante la posmenopausia⁵⁷. El aumento de peso y un mayor IMC se han relacionado con la angustia y la depresión, y con una baja satisfacción a la vida durante la transición de la menopausia^{58,59}.

Diversos fármacos psicotrópicos se han asociado también con el aumento de peso, con consecuencias metabólicas negativas. Los antidepresivos de segunda generación son la piedra angular del tratamiento de la depresión mayor. Estos incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y otros fármacos con mecanismos de acción relacionados que actúan selectivamente sobre los neurotransmisores. Algunos ISRS e IRSN se asocian con aumento de peso más que otros. Otros psicotrópicos de uso común que se asocian con el aumento de peso incluyen: clozapina, imipramina y amitriptilina⁶⁰. Se ha descubierto que estos fármacos regulan en alta las proteínas de fijación de elementos reguladores de los esteroides, que están implicadas en la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol celular⁶⁰. Por el contrario, los antidepresivos que, en general, no se asocian con el aumento de peso, ziprasidona y bupropión, producen escaso efecto sobre estas proteínas⁶⁰.

Muchos estudios han aportado pruebas de que el aumento de peso es habitual durante la quimioterapia. Se ha observado de forma uniforme un cambio importante en la composición corporal con un aumento de la grasa corporal total y de la adiposidad abdominal y visceral, mientras que la masa muscular se mantiene o disminuye ligeramente⁶¹. Estos cambios no pueden atribuirse a un cambio en el gasto energético en reposo⁶¹. La disminución del gasto energético voluntario, no el aumento en el consumo de alimentos, parece contribuir al aumento de peso observado⁶¹. Las mujeres que presentan

insuficiencia ovárica durante el tratamiento presentan un aumento de peso mucho más significativo que las que permanecen premenopáusicas⁶²; el mayor aumento de peso se observa en la grasa del tronco⁶³.

¿ALTERA LA OBESIDAD O EL AUMENTO DE PESO LA TRANSICIÓN MENOPÁUSICA?

Cuando se analiza el aumento del peso durante la transición menopáusica, hay dos consideraciones importantes: en primer lugar, el efecto del peso corporal sobre el curso de la transición, incluyendo su efecto sobre la edad de la menopausia natural (EMN) y, en segundo lugar, su efecto sobre los síntomas menopáusicos.

Exceso de peso corporal y edad de la menopausia natural

Está bien establecido que la obesidad puede asociarse con alteración de la duración del ciclo menstrual y los patrones hormonales en las mujeres premenopáusicas, con ciclos más largos debido al aumento de la duración de la fase folicular. El porcentaje de aumento del IMC premenopáusico y la pérdida de peso episódica premenopáusica de más de 5 kg se han asociado de forma independiente con una EMN más tardía⁶⁴; esta también se ha asociado con no ser fumadora, un peso adulto más alto, un IMC más alto, un mayor consumo de alcohol, la práctica regular de ejercicio agotadora y no ser vegetariana⁶⁵. En contraste con ello, el tabaquismo premenopáusico y la diabetes de tipo 2 predicen una EMN más temprana.

Estudios longitudinales indican que, cuanto mayor sea el IMC, mayor será la EMN⁶⁶. En el estudio Penn Sobre el Envejecimiento Ovárico, hubo una asociación positiva entre el IMC y las probabilidades de transición de pre- a perimenopausia, pero no de peri- a posmenopausia⁶⁷.

La EMN viene determinada por los factores genéticos. Hay varias vías posibles y regiones genómicas que se han asociado con la EMN. Sin embargo, los hallazgos hasta la fecha no son concluyentes. Se desconoce si la obesidad está, en parte, determinada genéticamente. Las enzimas implicadas en la producción de esteroides, como la aromatasa y la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) de tipo 1, pueden influir sobre las concentraciones de estradiol durante la transición menopáusica, especialmente en las mujeres obesas. La disminución de la concentración de estradiol es más rápida en mujeres no obesas⁶⁸. En las mujeres obesas, las variaciones seleccionadas del gen de la aromatasa y el gen de la 17 β -HSD de tipo 1 resultan en diferentes trayectorias de estradiol alrededor del periodo

menstrual final y, por tanto, en diferentes concentraciones posmenopáusicas de estradiol⁶⁸. Por ello, los factores genéticos pueden relacionar la EMN y el IMC.

En conclusión, existe la potencial relación circular entre la adiposidad y la menopausia. Parece que existe un efecto importante de la obesidad y la adiposidad sobre la magnitud de los cambios hormonales que se presentan durante la transición. No obstante, otros factores, aparte del IMC, influyen sobre la EMN y pueden resultar más relevantes, como la predisposición genética, el desarrollo intrauterino y una patología ovárica subclínica.

Efecto del aumento de peso durante la transición menopáusica sobre los síntomas menopáusicos

La prevalencia y la severidad de los síntomas menopáusicos dependen de varios factores. Estos incluyen, no solamente los cambios hormonales impuestos por la transición, sino también algunos factores psicosociales. Durante la transición menopáusica, a medida que aumenta el peso lo hacen los síntomas menopáusicos. La obesidad es un factor de riesgo independiente de síntomas menopáusicos más severos⁶⁹⁻⁷¹.

Obesidad y pérdida ósea menopáusica

Las mujeres obesas parecen perder hueso a una velocidad inferior que las mujeres no obesas durante la transición de la menopausia⁷². Sin embargo, la relación entre osteoporosis, riesgo de fracturas e IMC excesivo es compleja. Un IMC bajo se ha asociado con osteoporosis y se ha observado que las mujeres con obesidad de larga duración presentan menos riesgo de osteoporosis y fracturas⁷³. Los resultados aportados por el Estudio Internacional Longitudinal sobre la Osteoporosis en Mujeres⁷⁴ han planteado dudas sobre estas opiniones. Este estudio incluyó a 60 393 mujeres con edad igual o superior a los 55 años, de diez países, y evaluó las características de las pacientes, los antecedentes de fracturas, los factores de riesgo de fractura y los medicamentos contra la osteoporosis. Utilizando las fracturas como criterio de valoración, el riesgo de fracturas nuevas de tobillo y muslo fue significativamente mayor en las mujeres obesas, mientras que el riesgo de fractura de muñeca fue mucho menor. Las mujeres obesas con fracturas tuvieron más probabilidades de haber presentado menopausia temprana y de comunicar dos o más caídas durante el año anterior. En esta población, las comorbilidades comunicadas por las mujeres fueron muy prevalentes, incluyendo asma, enfisema y diabetes de tipo 1, y más comunes en mujeres obesas con fracturas nuevas. Estos datos sugieren claramente que la obesidad no protege contra las fracturas en las mujeres posmenopáusicas⁷⁴.

Impacto del aumento de peso sobre el bienestar psicosexual en la menopausia

Además de presentar un mayor riesgo de aparición de diversas enfermedades crónicas, las mujeres con sobrepeso pueden sufrir consecuencias psicosociales, con un impacto importante sobre la autoestima y el bienestar general⁷⁵.

Una revisión de ocho estudios que examinan la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL, por sus siglas en inglés) en mujeres de 55 años de edad concluyó que las mujeres posmenopáusicas obesas tienen una peor puntuación en la escala HRQOL en desempeño físico, energía y vitalidad en comparación con las mujeres de peso normal⁷⁶. Dadas las pruebas de que los trastornos del estado de ánimo son una de las más importantes comorbilidades de disfunción sexual en las mujeres posmenopáusicas, es perfectamente posible que el aumento de peso y la obesidad en la menopausia puedan ser factores de riesgo de un pobre funcionamiento sexual. Sin embargo, se sabe poco sobre el impacto específico del aumento de peso sobre la función sexual en la menopausia como consecuencia del efecto «dominó» de otros síntomas menopáusicos, específicamente los síntomas psicológicos. En efecto, la pérdida de buen estado físico y el aumento de peso no fueron los únicos factores que influyeron sobre la intensidad de las quejas sexuales en una muestra clínica de mujeres menopáusicas⁷⁷. En las mujeres peri- y posmenopáusicas con incontinencia urinaria, un aumento del IMC tempranamente en la menopausia representa un riesgo, no solamente de incontinencia urinaria, sino también de disfunción sexual. La excitación sexual, el orgasmo, la lubricación y la satisfacción se correlacionan de manera inversa con el IMC⁷⁸.

Entre las mujeres posmenopáusicas obesas, el porcentaje de mujeres con problemas sexuales es mayor en las mujeres con obesidad abdominal⁷⁹. El bienestar sexual se ve afectado negativamente por la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico⁸⁰, y la disfunción sexual es más prevalente en las mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico en comparación con las controles sanas⁸¹. La tercera Conferencia de Consenso de Princeton comunicó que las mujeres con síndrome metabólico u obesidad presentan más disfunción sexual que las que no los tienen, y que el tratamiento del síndrome metabólico y la obesidad mejora la función sexual⁸². Aunque los factores de riesgo cardiometabólicos, la diabetes y las enfermedades cardíacas coronarias se asocian con más disfunción sexual en las mujeres, no hay datos que muestren que la disfunción sexual es un factor de predicción de futuros acontecimientos cardiovasculares en las mujeres, como resulta evidente en los hombres⁸².

No obstante, es necesario continuar investigando sobre la asociación entre la salud sexual femenina y los factores de riesgo vascular.

Adelgazamiento y mejora de los síntomas menopáusicos

La pérdida de peso, la reducción del IMC y la circunferencia abdominal se han asociado con una reducción de los síntomas vasomotores en mujeres con sobrepeso y obesidad⁸³. La combinación de la modificación de la alimentación y el ejercicio también produce efectos positivos sobre la HRQOL y la salud psicológica, que puede ser mayor que la derivada del ejercicio o la alimentación por separado⁸⁴. Las mejoras en el peso, la condición física aeróbica y los factores psicosociales pueden mediar algunos de los efectos de estas intervenciones sobre la HRQOL⁸⁴. La pérdida de peso en las mujeres con sobrepeso y obesas mejora el bienestar psicológico, la puntuación HRQOL, la autoestima y las prácticas saludables^{85,86}. Además, la pérdida de peso con la alimentación y el ejercicio producen un efecto positivo sobre la resistencia a la insulina en las mujeres posmenopáusicas que, junto a una disminución de los síntomas menopáusicos, puede posiblemente disminuir el riesgo cardiovascular.

¿AFECTA LA HORMONOTERAPIA MENOPÁUSICA EL PESO Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL?

Una revisión de Cochrane publicada en el año 2000 no reportó evidencia de un efecto adverso de la monoterapia con estrógenos o con estrógenos y progestágenos sobre el peso corporal o el IMC⁸⁷. No se han realizado investigaciones posteriores que pudieran cuestionar esta conclusión.

Los efectos de la estrogénoterapia sobre la composición corporal de las mujeres posmenopáusicas varían. La mayoría de los estudios clínicos controlados aleatorizados muestran una disminución de la adiposidad central⁸⁸⁻⁹¹ mientras que un número reducido no lo hace⁹². En una submuestra de mujeres que participaron en el brazo estrógenos más progestágenos (EPT) del estudio «Women's Health Initiative» (Iniciativa de la Salud de la Mujer), de quienes se obtuvieron mediciones de la composición corporal al basal y en el año 3, la intervención con EPT a los 3 años contribuyó de modo significativo a mantener la masa corporal muscular y evitó un cambio hacia la distribución de grasa androide⁹⁰. Sin embargo, la importancia del efecto fue pequeña.

Aunque, en general, los efectos de los estrógenos exógenos parecen ser favorables en términos de composición corporal, la vía de administración de los estrógenos puede producir efectos sutiles aunque diversos^{93,94}. Los estrógenos orales se han asociado con un aumento pequeño, aunque importante, en la masa grasa y con una disminución en la masa muscular, mientras que la masa muscular corporal y la masa grasa no cambian significativamente con el estradiol administrado por vía transdérmica^{93,94}. Ninguna de estas dos rutas parece alterar la masa grasa visceral⁹³. El efecto diferente de la estrogénoterapia por vía oral frente a la transdérmica puede estar relacionado con los efectos diferentes de la estrogénoterapia por vía oral frente a la transdérmica sobre los factores de crecimiento y la oxidación de sustratos. Los estrógenos orales, aunque no los transdérmicos, se asocian con un declive significativo en el factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1)⁹⁵⁻⁹⁸ circulante, lo cual parece deberse a que el estrógeno por vía oral altera la producción hepática del IGF-1, lo que entonces causa un aumento de la secreción de somatotropina a través de reducción de la inhibición de la retroalimentación⁹⁹. También se han observado efectos divergentes sobre la masa grasa con raloxifeno por vía oral y estradiol transdérmico. En mujeres con insuficiencia adenohipofisaria con hormonoterapia sustitutiva de somatotropina, el tratamiento con estradiol transdérmico se asoció con una disminución de la masa grasa. Este efecto se vio atenuado cuando se trató a las mujeres con raloxifeno¹⁰⁰.

A pesar de los efectos divergentes del estrógeno oral y transdérmico indicados anteriormente, se ha observado una mejora de la sensibilidad a la insulina con EPT oral⁹², y tanto la monoterapia con estrógenos por vía oral como la EPT pueden reducir la incidencia de diabetes de tipo 2¹⁰¹.

En resumen, la hormonoterapia en la menopausia no se asocia con un aumento de peso ni con una mayor adiposidad visceral. Los estudios indican en su mayor parte una disminución de la masa grasa total con estrogénoterapia y con tratamiento con estrógenos y progestágenos, mejora de la sensibilidad a la insulina y un menor porcentaje de aparición de la diabetes de tipo 2.

ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DEL AUMENTO DE PESO

Las estrategias de control para la reducción del peso en las personas obesas incluyen: actividad física, alimentación con control calórico, farmacoterapia o cirugía bariátrica. Los tratamientos complementarios y alternativos, tales como la acupuntura, el yoga y los complementos fitoterapéuticos, también pueden ayudar a adelgazar. Estas estrategias pueden utilizarse solas o en combinación, para mayor eficacia.

Actividad física

La actividad física tiene una relación inversa con el peso y la circunferencia de la cintura, independientemente del envejecimiento y del cambio en el estado menopáusico¹¹. Por lo tanto, las mujeres de edad media activas tienen ventaja cuando se acercan a la menopausia con un IMC más bajo, menos masa grasa, mayor masa muscular y menos obesidad central. Aunque la actividad física no puede prevenir por completo el aumento de peso con la edad, puede proteger contra la aparición de la obesidad¹⁴. Una actividad de intensidad moderada de sesenta minutos al día es fundamental para mantener un peso normal¹⁰². Un aumento de una unidad en la puntuación de la actividad física disminuye 4 cm² de grasa intrabdominal¹². Existe preocupación sobre la pérdida de masa ósea y muscular con el adelgazamiento en las mujeres de más edad. El ejercicio de resistencia ha demostrado conservar la masa muscular durante el adelgazamiento¹⁰³.

Alimentación con control calórico

La restricción calórica por sí sola puede provocar la disminución del peso corporal, la grasa visceral y corporal total, de forma similar al ejercicio. La adición de ejercicio, con una pérdida de peso de más del 5%, puede reducir los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, como dislipidemia, hipertensión y diabetes mellitus¹⁰⁴.

Las dietas tradicionales se definen como aquellas que aportan menos calorías que las indicadas por los requisitos energéticos pero superiores a 800 kcal/día¹⁰⁵. Las opciones incluyen las dietas hipocalóricas equilibradas, las dietas hipocalóricas con bajo contenido en grasa, las dietas hipocalóricas con contenido moderado en grasa, las dietas bajas en hidratos de carbono y la dieta mediterránea. Un determinante importante de la pérdida de peso es el cumplimiento de la dieta, independientemente de la composición específica de macronutrientes. Una dieta basada en las preferencias de la paciente puede mejorar el seguimiento a largo plazo.

Idealmente, cualquier dieta hipocalórica debe resultar en la menor pérdida posible de proteína y mantener las calorías procedentes de las grasas por debajo del 30% de la ingesta total de calorías. Si se elige una dieta baja en carbohidratos, deben promoverse las opciones sanas de grasa (mono- y poliinsaturadas) y proteínas (pescados, frutos secos, legumbres y aves). Si se elige una dieta baja en grasa, debe aumentarse el consumo de carbohidratos saludables (pescado, verduras, cereales

integrales). Se ha sugerido que las dietas bajas en carbohidratos pueden ser más eficaces para la pérdida de peso que las dietas bajas en grasa. Sin embargo, se ha hallado que la pérdida de peso a los 6 meses y a los 2 años es similar en las dietas con un contenido diferente de macronutrientes grasos y carbohidratos¹⁰⁶.

Farmacoterapia

Las medicaciones anti-obesidad son agentes farmacológicos que disminuyen o controlan el peso. Estos medicamentos actúan inhibiendo el apetito y aumentando la sensación de saciedad, aumentando el metabolismo del cuerpo e interfiriendo con la capacidad del cuerpo para absorber nutrientes específicos en los alimentos¹⁰⁷.

El orlistat, la sibutramina y el rimonabant han sido estudiados en ensayos clínicos de 1 año de duración o más. Los porcentajes de abandono fueron del 30–40 % como promedio, lo que limita la validez de los estudios. Los tres fármacos contra la obesidad lograron significativamente una pérdida de peso del 5–10% y produjeron efectos diferentes sobre el riesgo cardiovascular y los perfiles de efectos adversos.

En este momento solamente hay un fármaco contra la obesidad, orlistat (inhibidor de la lipasa gastrointestinal), aprobado para su uso a largo plazo. La sibutramina y el rimonabant se han retirado debido a los efectos secundarios, que incluían el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular (ictus) y los trastornos psiquiátricos graves, respectivamente¹⁰⁸. Los productos fitoterapéuticos se han usado como complementos para ayudar en el adelgazamiento, pero no se ha hallado que su efectividad sea significativa¹⁰⁹. El adelgazamiento con la intervención farmacológica no se mantiene cuando se interrumpe definitivamente el tratamiento.

La metformina, un fármaco aprobado para el tratamiento de la diabetes mellitus¹¹⁰, ha demostrado producir una pérdida de peso de 1–2 kg a lo largo de un periodo de 12 meses. Aunque la metformina no produce suficiente pérdida de peso (5%) como para poder calificarse como un «fármaco para adelgazar», es una opción útil para las personas con sobrepeso que presentan diabetes o un riesgo alto de diabetes¹¹¹.

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica es una intervención clínica y rentable para las personas con obesidad de moderada a grave en comparación con otras intervenciones no quirúrgicas. Los diferentes procedimientos

quirúrgicos incluyen la derivación gástrica, la gastroplastia bandeada vertical, el bandeo gástrico ajustable y la gastrectomía mediante manguito laparoscópica. En una revisión sistemática del efecto de las opciones quirúrgicas frente a las no quirúrgicas, se observó una diferencia muy significativa en cinco de seis estudios clínicos controlados, aleatorizados. En dos estudios de cohortes que comunicaron los resultados clínicos después de 2 años se demostró un adelgazamiento importante que varió entre el 16 y el 28.6%, en comparación con el grupo no quirúrgico, en el que se produjo aumento de peso. Al comparar los diferentes procedimientos quirúrgicos, se halló que la derivación gástrica era más efectiva que la gastroplastia bandeada vertical. No se hallaron diferencias estadísticamente importantes en la cantidad de pérdida de peso y calidad de vida entre la cirugía laparoscópica y la abierta¹¹².

Medicinas y prácticas clínicas tradicionales

Varios estudios sobre yoga en personas de edad media y ancianos han demostrado mejores parámetros metabólicos¹¹³. La práctica de yoga Hatha a largo plazo se asocia linealmente con una disminución en el IMC¹¹⁴. Una intervención intensiva de yoga contribuyó a disminuir la circunferencia de la cintura y mejorar la calidad de vida de supervivientes de cáncer de mama, obesas y con sobrepeso¹¹⁵. El yoga mejora las concentraciones de adiponectina, lípidos séricos y los factores de riesgo de síndrome metabólico en las mujeres posmenopáusicas obesas. Por tanto, la práctica regular de yoga puede ser efectiva para la prevención de la enfermedad cardiovascular provocada por la obesidad¹¹⁶.

La efectividad y seguridad de la medicina tradicional china, incluyendo la fitoterapia china (FTC) y la acupuntura, ofrecen una terapia alternativa establecida. Se cree que la acupuntura induce la pérdida de peso a través de sus efectos reguladores sobre las funciones nerviosas y endocrinas. Se ha descubierto que la acupuntura con láser ejerce un efecto terapéutico sobre el IMC y el peso¹¹⁷.

Una revisión de 96 estudios controlados, aleatorizados que comprendía 49 estudios sobre la FTC, 44 estudios clínicos sobre la acupuntura y tres estudios sobre politerapia ha hallado que la FTC y la acupuntura fueron más eficaces que el placebo o la modificación del estilo de vida en la reducción del peso corporal. Se halló que la FTC y la acupuntura obtienen una eficacia similar a la de los fármacos contra la obesidad, pero con menores reportes de efectos adversos. Sin embargo, estas conclusiones fueron limitadas debido al tamaño pequeño de la muestra y a la baja calidad de las metodologías¹¹⁸.

Resumiendo, hay varias modalidades disponibles para la pérdida de peso en la obesidad. Para obtener resultados a largo plazo se recomiendan los cambios en el estilo de vida, tal como una dieta sana, actividad física y el yoga. La cirugía bariátrica se acepta como una cirugía contra la obesidad, con excelentes resultados relacionados con la pérdida de peso y la reducción de la morbilidad debido al síndrome metabólico. El uso de acupuntura y FTC merece más investigaciones. No hay todavía ningún medicamento eficaz y seguro para adelgazar.

CONCLUSIONES

La obesidad es un problema de salud pública, ya que las personas con sobrepeso representan aproximadamente el 20% de la población adulta mundial¹¹⁹. Hallazgos consistentes son que la edad, no la menopausia, es el determinante principal del aumento de peso en la edad media, aunque los cambios hormonales durante la perimenopausia contribuyen sustancialmente al aumento de la grasa abdominal central y a la obesidad abdominal. La obesidad abdominal no solo se asocia con un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, y cáncer, sino también con la disfunción sexual y con una peor calidad de vida relacionada con la salud.

El control del peso desempeña una función fundamental en la salud después de la menopausia y debe considerarse en un momento temprano de la perimenopausia para salvaguardar la calidad de vida de las mujeres. La pérdida de peso mediante la dieta y el aumento de la actividad física han demostrado aliviar los síntomas menopáusicos. De forma contraria a la creencia generalizada, la hormonoterapia menopáusica no se asocia con aumento de peso y puede mejorar la acumulación de grasa abdominal perimenopáusica. La hormonoterapia también se ha asociado con reducción del porcentaje de diabetes de tipo 2. Además de disminuir la ingesta de alimentos y aumentar la actividad física, las intervenciones que incluyen acupuntura y la FTC pueden beneficiar la pérdida de peso. Sin embargo, al igual que la dieta y la modificación de la actividad física, estos enfoques también requieren un compromiso individual. Puesto que el aumento de peso central con la menopausia se asocia con el desarrollo de resistencia a la insulina, existe cada vez más interés por el uso de la metformina para mejorar este cambio metabólico y de este modo prevenir o retrasar la evolución a diabetes de tipo 2.

En resumen: el aumento de peso con la edad es un problema sociodemográfico mundial que no es consecuencia de la menopausia. Por el contrario, el aumento de la grasa abdominal central sí parece ser

una consecuencia directa de la menopausia. Puede prevenirse mediante la estrogenoterapia y, posiblemente, con el uso de metformina.

PUNTOS CLAVES

- El aumento de peso es un problema mayor de salud en mujeres de edad media.
- El aumento del peso *por sí mismo* no parece ser afectado por los cambios hormonales de la menopausia.
- La caída de estrógenos en la menopausia favorece la acumulación de grasa abdominal central.
- Otros factores que puede contribuir a la obesidad en la mujer incluyen un bajo nivel de actividad, paridad, menor nivel educativo, historia familiar de obesidad, uso de drogas psicotrópicas y quimioterapia.
- Además de las consecuencias físicas adversas de la obesidad, el exceso de peso es un factor de riesgo mayor de estrés psicológico, baja auto-estima, depresión y disfunción sexual.
- La obesidad es un factor de riesgo independiente de síntomas menopáusicos más severos.
- La terapia con estrógenos solos o estrógenos–progestinas no afecta adversamente el peso corporal y puede disminuir la acumulación de grasa abdominal.
- Los métodos de pérdida de peso deben incluir incremento de ejercicio y control calórico aunque esto puede ser mejorado por cirugía, medicación y medios no médicos.
- La metformina es útil para selectas personas que tiene diabetes o están en riesgo de diabetes.
- El exitoso mantenimiento de la pérdida de peso involucra cambios en los estilos de vida.

Conflicto de intereses. Durante los últimos dos años, la profesora S. R. Davis ha mantenido una relación económica (como miembro de comités asesores, consultor o investigador) con Bayer-Schering Pharma, Warner Chilcott, Biosante y Trimel Pharmaceuticals; la profesora R. E. Nappi ha mantenido una relación económica (ponente, miembro de comités asesores o consultor) con Bayer-Schering Pharma, Eli Lilly, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Pfizer Inc; la profesora P. Villaseca ha mantenido una relación económica (miembro de comité asesor) con Glaxo-SmithKlein; el profesor C. Castelo-Branco ha mantenido una relación económica (ponente y/o consultor o investigador) con Pierre Fabre Labs, Merck Spain, Amgen e Isdin; el Dr. D. Shah ha mantenido una relación económica (miembro de comité asesor) con Elder Pharmaceuticals, India. La profesora M. A. Lumsden es actualmente asesor de Abbott Pharmaceuticals.

References

1. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36–44
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N° 311, May 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyovalti E, *et al.* Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health* 2011;11:754
4. Hankinson AL, Daviglus ML, Van Horn L, *et al.* Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults. *Obesity* 2012 Apr 19. Epub ahead of print
5. Wee C, Davis R, Hamel M. Comparing the SF-12 and SF-36 health status questionnaires in patients with and without obesity. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:11–15
6. Wadden TA, Phelan S. Assessment of quality of life in obese individuals. *Obes Res* 2002;10(Suppl 1):50-7S
7. Fjeldstad C, Fjeldstad AS, Acree LS, Nickel KJ, Gardner AW. The influence of obesity on falls and quality of life. *Dyn Med* 2008;7:4
8. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry OP, *et al.* Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women’s Health across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912–22
9. Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999;2:205–11
10. Wing PR, Matthews KA, Kuller LH, *et al.* Weight gain at the time of the menopause. *Arch Intern Med* 1991;15:97–102
11. Poehlman E, Toth MJ, Gardner A. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673–8
12. Dugan SA, Everson-Rose SA, Karavolos K, *et al.* Physical activity and reduced intra-abdominal fat in midlife African-American and white women. *Obesity* 2010;18:1260–5
13. Brown WJ, Williams L, Ford JH, Ball K, Dobson AJ. Identifying the energy gap: magnitude and determinants of 5-year weight gain in midage women. *Obes Res* 2005;13:1431–41

14. Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Santoro N, *et al.* Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Epidemiol* 2010;171:1203–13
15. Matthews KA, Abrams B, Crawford S, *et al.* Body mass index in midlife women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:863–73
16. Sternfeld B, Bhat AK, Wang H, *et al.* Menopause, physical activity and body composition/fat distribution in midlife women. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1195–202
17. Rogers NH, Perfield JW 2nd, Strissel KJ, Obin MS, Greenberg AS. Reduced energy expenditure and increased inflammation are early events in the development of ovariectomy-induced obesity. *Endocrinology* 2009;150:2161–8
18. Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, Hong J, Nunez NP. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:58–66
19. Misso M, Murata Y, Boon W, Jones M, Britt K, Simpson E. Cellular and molecular characterization of the adipose phenotype of the aromatase-deficient mouse. *Endocrinology* 2003;144:1474–80
20. Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, *et al.* Aromatase-deficient (ArKO) mice accumulate excess adipose tissue. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2001;79:3–9
21. Brown LM, Clegg DJ. Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2010;122:65–73
22. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 2010;303:235–41
23. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:226–31
24. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:502–6
25. Wietlisbach V, Marques-Vidal P, Kuulasmaa K, Karvanen J, Paccaud F. The relationship of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general populations of the WHO MONICA Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 Dec 30. Epub ahead of print
26. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity* 2010;18:604–10

27. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697–738
28. Misso ML, Jang C, Adams J, *et al.* Differential expression of factors involved in fat metabolism with age and the menopause transition. *Maturitas* 2005;51:299–306
29. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, *et al.* Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1104–10
30. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, Holding S, Hepburn DA, Atkin SL. The biological variation of sex hormone-binding globulin in type 2 diabetes: implications for sex hormone-binding globulin as a surrogate marker of insulin resistance. *Diabetes Care* 2004;27:278–80
31. Thadhani R, Wolf M, Hsu-Blatman K, Sandler L, Nathan D, Ecker JL. First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:171–6
32. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Sex hormone-binding globulin and glucose tolerance in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1997;20:645–9
33. Perry JR, Weedon MN, Langenberg C, *et al.* Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 2009;19:535–44
34. Ding EL, Song Y, Manson JE, *et al.* Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361:1152–63
35. Peter A, Kantartzis K, Machann J, *et al.* Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans. *Diabetes* 2010;59:3167–73
36. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:145–53
37. Wildman RP, Wang D, Fernandez I, *et al.* Associations of testosterone and sex hormone binding globulin with adipose tissue hormones in midlife women. *Obesity* 2012 Apr 30. Epub ahead of print
38. Davis SR, Robinson PJ, Moufarege A, Bell RJ. The contribution of SHBG to the variation in HOMA-IR is not dependent on endogenous oestrogen or androgen levels in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2011 Nov 22. Epub ahead of print
39. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568–75
40. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, *et al.* The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012 Mar 5. Epub ahead of print

41. Ho SC, Wu S, Chan SG, Sham A. Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women. *Int J Obes* 2010;34:1265–74
42. Sowers M, Zheng H, Tomey K, *et al.* Changes in body composition in women over 6 years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:895–901
43. Khoo CM, Sairazi, Tasum N, *et al.* Ethnicity modifies the relationships of insulin resistance, inflammation and adiponectin with obesity in a multiethnic Asian population. *Diabetes Care* 2011;34:1120–6
44. Gill J, Bhopal R, Douglas A, *et al.* Sitting time and waist circumference are associated with glycemia in UK South Asians: data from 1228 adults screened for the PODOSA trial. *Diabetes Care* 2011;34:1214–18
45. Michalakis K, Coppack SW. Primary ovarian insufficiency: relation to changes in body composition and adiposity. *Maturitas* 2012;71:320–5
46. Ostberg JE, Thomas EL, Hamilton G, Attar MJ, Bell JD, Conway GS. Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging: estrogen deficiency associated with hepatic adipose content. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2631–5
47. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, *et al.* Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3516–20
48. Hajian-Tilaki KO, Heidari B. Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20–70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach. *Obes Rev* 2007;8:3–10
49. Jacoby E, Goldstein J, Lopez A, Nunez E, Lopez T. Social class, family, and life-style factors associated with overweight and obesity among adults in Peruvian cities. *Prev Med* 2003;37:396–405
50. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, *et al.* Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:18664–9
51. Bezerra IN, Curioni C, Sichieri R. Association between eating out of home and body weight. *Nutr Rev* 2012;70:65–79
52. Mesas AE, Munoz-Pareja M, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F. Selected eating behaviours and excess body weight: a systematic review. *Obes Rev* 2012;13:106–35
53. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994
54. Sutin AR, Zonderman AB. Depressive symptoms are associated with weight gain among women. *Psychol Med* 2012 Apr 5. Epub ahead of print

55. de Wit L, Luppino F, van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res* 2010;178:230–5
56. Pan A, Lucas M, Sun Q, *et al.* Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 2010;170:1884–91
57. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause* 2010;17:823–7
58. Llana P, García-Portilla MP, Llana-Suárez D, Armott B, Pérez-López FR. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas* 2012;71:120–30
59. Fernández-Alonso AM, Trabalón-Pastor M, Vara C, Chedraui P, Pérez-López FR; for The MenopAuse RiSk Assessment (MARIA) Research Group. Life satisfaction, loneliness and related factors during female midlife. *Maturitas* 2012;72:88–92
60. Raeder MB, Ferno J, Vik-Mo AO, Steen VM. SREBP activation by antipsychotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: relevance for metabolic side-effects? *Mol Cell Biochem* 2006;289:167–73
61. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, *et al.* Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2381–9
62. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, *et al.* Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:120–9
63. Gordon AM, Hurwitz S, Shapiro CL, LeBoff MS. Premature ovarian failure and body composition changes with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Menopause* 2011;18:1244–8
64. Aydin ZD. Determinants of age at natural menopause in the Isparta Menopause and Health Study: premenopausal body mass index gain rate and episodic weight loss. *Menopause* 2010;17:494–505
65. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. Body mass index, exercise, and other lifestyle factors in relation to age at natural menopause: analyses from the Breakthrough Generations Study. *Am J Epidemiol* 2012;175:998–1005
66. Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, *et al.* The effects of body mass index on age at menopause. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:961–8
67. Sammel MD, Freeman EW, Liu Z, Lin H, Guo W. Factors that influence entry into stages of the menopausal transition. *Menopause* 2009;16:1218–27
68. Sowers MR, Randolph JF, Zheng H, *et al.* Genetic polymorphisms and obesity influence estradiol decline during the menopause. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:618–23

69. Fernández-Alonso AM, Cuadros JL, Chedraui P, Mendoza M, Cuadros AM, Pérez-López FR. Obesity is related to increased menopausal symptoms among Spanish women. *Menopause Int* 2010;16:105–10
70. Chedraui P, Hidalgo L, Chavez D, Morocho N, Alvarado M, Huc A. Menopausal symptoms and associated risk factors among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:161–8
71. Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, *et al.* Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the Study of Women's Health across the Nation. *Am J Epidemiol* 2009;170:766–74
72. Sowers MR, Zheng H, Jannausch ML, *et al.* Amount of bone loss in relation to time around the final menstrual period and follicle-stimulating hormone staging of the transmenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2155–62
73. van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int* 2001;12:630–8
74. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, *et al.*; Glow Investigators. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med* 2011;124:1043–50
75. Shah MB. Obesity and sexuality in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:347–60, ix
76. Jones GL, Sutton A. Quality of life in obese postmenopausal women. *Menopause Int* 2008;14:26–32
77. Nappi RE, Verde JB, Polatti F, Genazzani AR, Zara C. Self-reported sexual symptoms in women attending menopause clinics. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:181–7
78. Pace G, Silvestri V, Guala L, Vicentini C. Body mass index, urinary incontinence, and female sexual dysfunction: how they affect female postmenopausal health. *Menopause* 2009;16:1188–92
79. Llana P, Iñarrea J, Gonzalez C, Alonso A, Arnott I, Ferrer- Barriendos J. Differences in health-related quality of life in a sample of obese and non-obese menopausal Spanish women. *Maturitas* 2007;58:387–94
80. Llana P, Gonzalez C, Fernandez-Inarrea J, Alonso A, Arnott I, Ferrer-Barriendos J. Insulin resistance and health-related quality of life in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;91 (Suppl):1370–3
81. Martelli V, Valisella S, Moscatiello S, *et al.* Prevalence of sexual dysfunction among postmenopausal women with and without metabolic syndrome. *J Sex Med* 2012;9:434–41

82. Miner M, Esposito K, Guay A, Montorsi P, Goldstein I. Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. *J Sex Med* 2012;9:641–51
83. Huang AJ, Subak LL, Wing R, *et al.* An intensive behavioral weight loss intervention and hot flashes in women. *Arch Intern Med* 2010;170:1161–7
84. Imayama I, Alfano CM, Kong A, *et al.* Dietary weight loss and exercise interventions effects on quality of life in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011;8:118
85. Rippe JM, Price JM, Hess SA, *et al.* Improved psychological well-being, quality of life, and health practices in moderately overweight women participating in a 12-week structured weight loss program. *Obes Res* 1998;6:208–18
86. García González F, Ferrer García JC, Baixauli Rubio A, *et al.* [An ambulatory physical exercise program improves in the short term weight and quality of life of obese post-menopausal women]. *Med Clin (Barc)* 2009;133:533–8
87. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progesterone hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001018
88. Yuksel H, Odabasi AR, Demircan S, *et al.* Effects of oral continuous 17beta-estradiol plus norethisterone acetate replacement therapy on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels and body composition. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:381–7
89. Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ. Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in post-menopausal women. *Menopause* 2000;7:395–401
90. Chen Z, Bassford T, Green SB, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005;82:651–6
91. Sorensen MB, Rosenfalck AM, Hojgaard L, Ottesen B. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res* 2001;9:622–6
92. Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2701–7

93. dos Reis CM, de Melo NR, Meirelles ES, Vezozzo DP, Halpern A. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas* 2003;46:59–68
94. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KKY. The route of estrogen replacement therapy confer divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1998;102:1035–40
95. Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:374–81
96. Sonnet E, Lacut K, Roudaut N, Mottier D, Kerlan V, Oger E. Effects of the route of oestrogen administration on IGF-1 and IGFBP-3 in healthy postmenopausal women: results from a randomized placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:626–31
97. Helle SI, Omsjo IH, Hughes SC, *et al.* Effects of oral and transdermal oestrogen replacement therapy on plasma levels of insulin-like growth factors and IGF binding proteins 1 and 3: a cross-over study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:727–32
98. Cano A, Castelo-Branco C, Tarin JJ. Effect of menopause and different combined estradiol-progestin regimens on basal and growth hormone-releasing hormone-stimulated serum growth hormone, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-1, and IGFBP-3 levels. *Fertil Steril* 1999;71:261–7
99. Kelly JJ, Rajkovic IA, O'Sullivan AJ, Sernia C, Ho KK. Effects of different oral oestrogen formulations on insulin-like growth factor-I, growth hormone and growth hormone binding protein in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1993;39:561–7
100. Birzniece V, Meinhardt UJ, Gibney J, *et al.* Differential effects of raloxifene and estrogen on body composition in growth hormone-replaced hypopituitary women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1005–12
101. Bonds DE, Lasser N, Qi L, *et al.* The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006;49:459–68
102. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intake for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (macronutrients)*. Washington DC: National Academies Press, 2002

103. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, *et al.* Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:92–103
104. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes* 2005;29:1153–67
105. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Rev* 2001;9(Suppl 1):1–40S
106. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, *et al.* Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859–73
107. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline CG43. Obesity: The prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. London, 2006. <http://guidance.nice.org.uk/CG43/NICEGuidance/pdf/English>
108. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes* 2011;2011:179674
109. Chan CC, Koo MW, Ng EH, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Effects of Chinese green tea on weight, and hormonal and biochemical profiles in obese patients with polycystic ovary syndrome – a randomized placebo-controlled trial. *J Soc Gynecol Invest* 2006;13:63–8
110. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999;20:805–75
111. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403
112. Picot J, Jones J, Colquitt JL, *et al.* The clinical effectiveness and cost effectiveness of bariatric surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1–190, 215–357, iii–iv
113. Moliver N, Mika E, Chartrand M, Burrus S, Haussmann R, Khalsa S. Increased Hatha yoga experience predicts lower body mass index and reduced medication use in women over 45 years. *Int J Yoga* 2011;4:77–86
114. Cohen BE, Chang AA, Grady D, Kanaya AM. Restorative yoga in adults with metabolic syndrome: a randomized, controlled pilot trial. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:223–9

115. Littman AJ, Bertram LC, Ceballos R, *et al.* Randomized controlled pilot trial of yoga in overweight and obese breast cancer survivors: effects on quality of life and anthropometric measures. *Support Care Cancer* 2012;20:267–77
116. Lee JA, Kim JW, Kim DY. Effects of yoga exercise on serum adiponectin and metabolic syndrome factors in obese postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:296–301
117. Hu WL, Chang CH, Hung YC. Clinical observations on laser acupuncture in simple obesity therapy. *Am J Chin Med* 2010;38:861–7
118. Sui Y, Zhao HL, Wong VC, *et al.* A systematic review on use of Chinese medicine and acupuncture for treatment of obesity. *Obes Rev* 2012;13:409–30
119. Lambrinoudaki I, Brincat M, Erel CT, *et al.* EMAS Position Statement: managing obese postmenopausal women. *Maturitas* 2010;66:323–6