

Comprendere l'aumento di peso in menopausa

S. R. Davis, C. Castelo-Branco^{}, P. Chedraui[†], M. A. Lumsden[‡], R. E. Nappi^{**}, D. Shah^{††} and P. Villaseca^{‡‡} come gruppo di autori della Società Internazionale della Menopausa in occasione della Giornata Mondiale della Menopausa 2012*

Women's Health Research Program, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; ^{*}Unit of Endocrinological Gynaecology, Department of Gynaecology, ICGON, Hospital Clínic de Barcelona, Iniversitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain; [†]Institute of Biomedicine, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador; [‡]Head of Reproductive & Maternal Medicine, School of Medicine, University of Glasgow, Scotland, UK; ^{**}Research Centre for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, IRCCS S. Matteo Foundation, University of Pavia, Italy; ^{††}Department of Obstetrics and Gynecology, Breach Candy Hospital and Research Center, Jaslok Hospital and Research Center, Sir Hurler's Hospital and Research Center, Mumbai, India; ^{‡‡}Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Parole chiave: MENOPAUSA, OBESITA', INCREMENTO PONDERALE, ESTROGENI

Versione italiana tradotta da:

*prof.ssa **Rossella E. Nappi***

Endocrinologia Ginecologica e della Menopausa

IRCCS Fondazione S. Matteo, Università degli Studi di Pavia

RIASSUNTO

Obiettivo Lo scopo di questa revisione della letteratura è stato di riassumere le evidenze sull'impatto della transizione menopausale sul peso e sulla composizione corporea.

Metodi Abbiamo condotto una ricerca della letteratura utilizzando Medline (Ovid, 1946– fino ad oggi) e PubMed (1966–2012) per gli studi pubblicati in lingua inglese che includevano le seguenti parole chiave: 'menopausa', 'climaterio', 'terapia ormonale' o 'estrogeni' in associazione ad 'obesità', 'peso corporeo' o 'composizione corporea'.

Risultati Mentre l'incremento ponderale di per sè non può essere attribuito alla transizione menopausale, la modificazione del milieu endocrino in menopausa è associato ad un aumento del grasso corporeo totale e ad un aumento del grasso addominale. L'eccesso di peso in età climaterica non è associato soltanto con un aumento del rischio di patologie cardio-vascolari e metaboliche, ma esercita anche un impatto negativo sulla qualità della vita in relazione allo stato di salute e sulla funzione sessuale. Studi condotti sul modello animale e nella specie umana indicano che la tendenza ad accumulare grasso addominale è migliorata dall'uso della terapia estrogenica. La maggior parte degli studi indica una riduzione della massa grassa globale sia con la terapia estrogenica che con la terapia estro-progestinica, oltre che un miglioramento della sensibilità insulinica e un più basso tasso di insorgenza di diabete di tipo 2.

Conclusioni Le modificazioni ormonali della perimenopausa contribuiscono in modo sostanziale ad un aumento dell'obesità addominale che può comportare una serie di patologie fisiche e psicologiche. La terapia estrogenica può prevenire in parte questo cambiamento della composizione corporea correlato alla menopausa e le conseguenze metaboliche associate. Comunque, studi ulteriori sono necessari per identificare le donne che hanno maggiori probabilità di ottenere i benefici che derivano dall'uso della terapia ormonale in menopausa al fine di mettere a punto raccomandazioni cliniche basate su tali evidenze.

INTRODUZIONE

Nelle donne di età compresa tra i 55e i 65 anni, l'aumento di peso è una delle più importanti preoccupazioni di salute¹. Questo è comprensibile alla luce del fatto che l'obesità è, globalmente, uno dei più comuni disordini sul versante nutrizionale con una prevalenza in costante aumento. A livello mondiale, la prevalenza dell'obesità è più che raddoppiata dal 1980. Nel 2008, 1.5 bilioni di adulti, dai 20 anni in su, erano in sovrappeso (indice di massa corporea (BMI) 25–29.9 kg/m²), un

problema che riguarda sia i Paesi sviluppati che quelli in via di sviluppo. Di questi, circa 200 milioni di uomini e più o meno 300 milioni di donne erano obesi ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)². Per di più, il tasso dell'obesità è cresciuto considerevolmente nei paesi in via di sviluppo che hanno adottato uno stile di vita occidentale (ridotta attività fisica e consumo eccessivo di cibo ad alto tasso energetico e di bassa qualità). Il forte aumento dei tassi di sovrappeso ed obesità osservato negli ultimi 20 anni dipende o è modulato da numerosi fattori soltanto in parte attribuibili alle modificazioni dello stile di vita.

Gli effetti deleteri dell'obesità sono variabili, da un aumentato rischio di decesso prematuro a numerose malattie non mortali con un impatto negativo sulla qualità della vita. L'obesità è il fattore di rischio più importante per il diabete mellito e le malattie cardiovascolari, quali, patologia coronarica, infarto miocardico, stroke ed ipertensione arteriosa². In ogni modo, la relazione tra obesità e patologia metabolica è complessa. C'è sempre più l'evidenza di un fenotipo obeso, ma sano dal punto di vista metabolico, che interessa circa il 9% degli uomini e il 16% delle donne obese³. Il tasso più basso di anomalie cardio-metaboliche in individui obesi metabolicamente sani non è spiegato dalla composizione dietetica o dal livello di attività fisica, un dato che sottolinea l'importanza degli aspetti genetici nello sviluppo di patologie comorbide dell'obesità⁴. L'obesità è anche un fattore di rischio importante per l'incontinenza urinaria, la demenza senile, alcuni tumori (endometrio, mammella e colon) e disturbi muscolo-scheletrici, soprattutto osteoartrosi, una patologia degenerativa altamente disabilitante delle articolazioni².

L'obesità esercita, inoltre, un sostanziale impatto su disturbi di natura psicosociale. Depressione vera e propria e sintomatologia simil-depressiva sono comuni nei pazienti obesi. Come sempre più evidente in letteratura, l'obesità influenza in modo rilevante la qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQOL)⁵⁻⁷. Ha, infatti, un ruolo nell'efficienza fisica, nell'aspetto fisico, nell'autostima e nel funzionamento sociale. Non ci sono chiare differenze tra i sessi o in relazione alle etnie rispetto all'impatto sulla qualità della vita.

In generale, l'obesità è caratteristicamente più presente nelle donne rispetto agli uomini. Sono state proposte varie ipotesi per spiegare tale dimorfismo sessuale, ma nessuna si è rilevata conclusiva. Fluttuazioni dei livelli ormonali nelle varie epoche della vita riproduttiva, come il menarca, la gravidanza e la transizione menopausale, possono giocare un ruolo nell'aumento del tessuto adiposo.

La transizione menopausale comincia con l'inizio delle irregolarità mestruali e finisce con la data dell'ultima mestruazione. Numerosi studi hanno dimostrato che la transizione menopausale è associata ad un cambiamento sfavorevole in termini di composizione corporea, con deposito di grasso a livello addominale e, dunque, conseguenze per la salute generale. Ne consegue che risulta di primaria importanza studiare la modificazione di questi fattori di rischio durante la transizione menopausale. Questa revisione della letteratura riassume e discute il contributo della transizione menopausale nell'obesità delle donne.

METODI

La ricerca della letteratura è stata eseguita utilizzando Medline (Ovid, 1946 – fino ad oggi) e PubMed (1966–2012) per gli studi pubblicati in lingua inglese che includevano le seguenti parole chiave: 'menopausa', 'climaterio', 'terapia ormonale' o 'estrogeni' in associazione ad 'obesità', 'peso corporeo' o 'composizione corporea'.

L'AUMENTO DI PESO IN ETA' CLIMATERICA E' UNA CONSEGUENZA DELLA MENOPAUSA O DEL PASSARE DELL'ETA'?

Gli studi che hanno focalizzato la loro attenzione sulla domanda se è vero o no che l'aumento di peso in età climaterica è semplicemente il risultato dell'età o è la conseguenza delle modificazioni ormonali che si verificano all'epoca della menopausa hanno concluso che un aumento di peso stabile di circa mezzo chilo all'anno è legato all'età e non alla menopausa di per sé⁸⁻¹⁰. Questi studi comprendono sia studi trasversali che hanno analizzato il peso corporeo in donne di pari età cronologica, ma in differenti stadi della transizione menopausale (premenopausa, perimenopausa, postmenopausa), sia studi longitudinali che hanno analizzato il tasso di cambiamento del peso in relazione allo stato menopausale e alle modificazioni ormonali. Inoltre, è stato rilevante prendere in considerazione sia il gruppo etnico che l'attività fisica, dal momento che entrambi questi parametri esercitano un significativo impatto sia sull'obesità che sulla distribuzione del grasso corporeo¹¹⁻¹³.

Lo Studio della Salute delle Donne nei vari Stati (SWAN) ha incluso 5 gruppi etnici negli USA: Caucasici, Afro-Americani, Ispanici, Cinesi e Giapponesi¹⁴. In una indagine telefonica condotta su 16000 partecipanti allo studio, non è stata identificata nessuna differenza nel BMI auto-riferito tra donne in premenopausa e donne in postmenopausa, dopo aver corretto per l'età e aver covariato per altri fattori¹⁵. Questo risultato è stato confermato in un piccolo studio trasversale sulla spesa energetica, la composizione corporea e lo stato menopausale condotto su un sottogruppo del SWAN che ha anche considerato l'impatto dell'etnia. Tale sotto-analisi ha riportato che il peso mediano

delle donne Cinesi in premenopausa e perimenopausa precoce non risulta differente in modo statisticamente significativo rispetto alle donne in perimenopausa tardiva e in postmenopausa¹⁶. Il peso mediano delle donne di razza bianca dello studio era significativamente più elevato rispetto a quello delle donne Cinesi e non emergeva alcuna differenza rispetto allo stadio della menopausa. Anche l'aumento medio di peso nell'arco di 3 anni nella coorte dello SWAN, che era pari a 2.1 kg, non era correlato con lo stato menopausale⁸.

Riassumendo, l'aumento di peso non sembra essere correlato alle modificazioni ormonali della menopausa.

EFFETTI DELLA MANCATA PRODUZIONE DI ORMONI OVARICI SUL PESO E SULLA COMPOSIZIONE CORPOREA

Dati nei modelli animali

Studi condotti nei modelli animali indicano che le modificazioni del milieu ormonale in menopausa contribuiscono ai cambiamenti della composizione corporea e della distribuzione della massa grassa. Studi nel topolino hanno dimostrato che la perdita della funzione ovarica promuove un aumento del tessuto adiposo, indipendente dalla dieta, che si associa a patologie sul versante metabolico⁹. Numerosi studi hanno dimostrato che l'ovariectomia comporta obesità nel topolino^{17,18}. Femmine di topolino ovariectomizzate mostrano una ridotta spesa energetica, in assenza di variazioni nell'introito calorico, che comporta una ipertrofia degli adipociti, un'inflammatione del tessuto adiposo e lo sviluppo di steatosi epatica¹⁷. Le topoline ovariectomizzate, però, quando vengono supplementate con β 17 -estradiolo sono protette dallo sviluppo della steatosi epatica e dell'insulino-resistenza¹⁸. In questo modello, la supplementazione con estradiolo proteggeva anche dall'ipertrofia degli adipociti e dall'inflammatione e dallo stress ossidativo del tessuto adiposo¹⁸. Il fatto che l'accumulo centrale di grasso sia la conseguenza della deficienza estrogenica è anche supportato da studi sul topolino in cui viene eliminato il gene dell'aromatasi (ArKO) e che dunque non può produrre estrogeni endogeni. Le topoline femmine ArKO mostrano obesità già a partire dal 3° mese di età, con un marcato aumento del grasso a livello gonadico e delle logge renali¹⁹. Questa adiposità aumentata non è soltanto il risultato dell'iperfagia o della ridotta spesa energetica a riposo, ma, come nella topolina ovariectomizzata, si associa ad una ridotta spesa energetica conseguente alla ridotta attività fisica²⁰. Studi nella topolina femmina con delezione totale del recettore α per gli estrogeni (ER α) (topolina mancante ER α) hanno riportato risultati simili²¹. La terapia con estradiolo nella topolina femmina ArKO risulta soprattutto in una riduzione del volume degli adipociti con piccole modificazioni a carico dei fattori adipocitari che

controllano la sintesi *de novo* degli acidi grassi, un dato che suggerisce come le modificazioni dell'assorbimento dei lipidi dalla circolazione costituiscano i principali meccanismi attraverso i quali l'estradiolo regola l'accumulo di grasso¹⁹.

Inoltre, oltre alla riduzione della spesa energetica associata alla carenza estrogenica, ci sono anche evidenze nei modelli animali che gli estrogeni siano importanti per i comportamenti alimentari e per la porzione dei pasti²¹. Gli estrogeni possono esercitare un'azione diretta tramite l'ER α o agire indirettamente riducendo i peptidi oressigenici e che diminuiscono l'introito di cibo come riassunto estensivamente da Brown e Clegg²¹.

Nel loro insieme, le evidenze disponibili nei modelli animali indicano che la carenza estrogenica induce un accumulo di grasso a livello centrale addominale. Inoltre, studi animali indicano che la terapia estrogenica esercita un effetto di miglioramento sull'obesità centrale.

Dati nel modello umano

La prevalenza di obesità addominale è circa doppia rispetto all'obesità in generale con un tasso negli USA nel 2008 del 65.5% in donne di età compresa tra 40 e 59 anni e del 73.8% in donne di età superiore 60 anni²². E' stato ipotizzato che sia il BMI e non lo stato menopausale a determinare l'adiposità centrale nelle donne in postmenopausa. Comunque, ci sono evidenze concrete che la perimenopausa sia associata ad un più rapido incremento della massa grassa e ad una redistribuzione del grasso in senso addominale, con un passaggio dalla distribuzione ginoide a quella androide ed un aumento del grasso corporeo totale¹¹. Studi che hanno utilizzato una serie di approcci radiologici hanno dimostrato che le donne in postmenopausa hanno una maggior quota di grasso intra-addominale rispetto alle donne in premenopausa^{23,24}. La circonferenza della vita rappresenta sia la dimensione del deposito di tessuto adiposo viscerale che sottocutaneo e correla in modo stretto con il rischio di patologia cardiovascolare. Nelle donne, è anche fortemente associato con la dislipidemia²⁵. Il rapporto vita-fianchi è un altro indicatore dell'accumulo di grasso viscerale che può anche essere quantizzato con la TAC addominale²⁶.

Il grasso addominale può essere considerato un organo endocrino dal momento che possiede la capacità di secernere adipochine e altre sostanze che si associano fortemente con le patologie metaboliche, come l'insulino-resistenza, il diabete di tipo 2 e la sindrome metabolica²⁷. Il passare dell'età e la transizione menopausale sono entrambe associate con un cambiamento del

metabolismo nel tessuto adiposo che può contribuire all'accumulo di massa grassa dopo la menopausa²⁸.

Cambiamenti in senso negativo dei marcatori dell'infiammazione e delle adipochine correlano fortemente con l'aumento dell'adiposità viscerale in menopausa²⁹. La proteina plasmatica di trasporto degli steroidi sessuali (SHBG) è un marcatore indipendente molto significativo di insulino-resistenza³⁰⁻³² e di rischio di diabete di tipo 2³³, essendo fortemente implicata nella sua patogenesi, oltre che in quella delle patologie cardio-vascolari³³⁻³⁵. I livelli di SHBG nelle donne in postmenopausa si correlano significativamente in modo negativo con il grasso viscerale^{26,36} e con un profilo adipochinico avverso³⁷. E' molto importante ricordare che la relazione esistente tra SHBG ed insulino-resistenza nelle donne in postmenopausa è indipendente sia dai livelli estrogenici che dai livelli androgenici circolanti³⁸. Pertanto, una circonferenza elevata del giro-vita, che indica un accumulo eccessivo di grasso centrale addominale, e bassi livelli di SHBG sono fattori indipendenti predittivi di rischio di sindrome metabolica nelle donne in postmenopausa.

Una modificazione significativa della circonferenza della vita in rapporto alla data dell'ultima mestruazione è stata riportata³⁹, così come un significativo aumento del grasso addominale centrale in studi longitudinali condotti nelle donne Caucasiche ed Asiatiche^{40,41}. Aumenti significativi della massa grassa totale, della percentuale di massa grassa, del grasso truncolare e viscerale sono stati osservati in donne non obese in premenopausa seguite nell'arco di alcuni anni⁴⁰. Le donne che hanno raggiunto la perimenopausa o la postmenopausa al terzo anno di follow-up presentavano un aumento significativo del grasso viscerale ($p < 0.01$) rispetto ai valori basali. Il giro-vita e la massa grassa (misurata mediante impedenzometria bioelettrica) hanno anche mostrato un incremento in relazione alla data dell'ultima mestruazione⁴². Queste modificazioni sono state simili sia nelle donne Afro-Americane che nelle donne Caucasiche.

In Asia, gruppi etnici differenti hanno mostrato livelli differenti di insulino-resistenza, e l'etnia modifica la relazione tra insulino-resistenza e diabete di tipo 2, che si correla con un aumento dell'adiposità centrale^{43,44} e probabilmente con una ridotta attività fisica⁴³. Donne di origine Indiana hanno un rischio significativamente elevato di diabete di tipo 2, ma l'impatto della menopausa di per sé su tale rischio non è chiaro. Studi della transizione menopausale e modificazioni della composizione corporea nelle donne Cinesi suggeriscono che la menopausa esercita un effetto indipendente sull'aumento di massa grassa, così come sull'aumento dell'adiposità centrale⁴¹.

In linea con il fatto che l'incremento ponderale è innanzitutto influenzato dall'età e non dalla menopausa, la letteratura esistente non supporta un effetto avverso della menopausa prematura spontanea (POF) sul peso corporeo ed, in generale, le donne con POF tendono ad essere più magre⁴⁵. E' anche vero, però, che dati sulla distribuzione corporea in donne con POF spontanea non sono disponibili in letteratura. L'obesità centrale è comune in donne con esaurimento ovarico prematuro legato alla sindrome di Turner. La composizione antropometrica peculiare delle donne con sindrome di Turner è caratterizzata da un BMI e da un rapporto vita-fianchi più elevati, così come da un aumento della massa grassa, dell'adiposità centrale e della steatosi epatica rispetto a controlli normali di pari età⁴⁶. Le pazienti con sindrome di Turner mostrano, però, un differente pattern metabolico rispetto alle donne in menopausa naturale; hanno, infatti, anomala tolleranza al glucosio e trigliceridi elevati, ma con ridotta secrezione insulinica invece dell'attesa iperinsulinemia. E' stato ipotizzato che in queste pazienti ci sia una alterazione della funzione delle cellule β pancreatiche, probabilmente conseguente al coinvolgimento di geni sconosciuti legati al cromosoma X⁴⁷.

ALTRI FATTORI CHE INFLUENZANO L'INCREMENTO PONDERALE IN ETA' CLIMATERICA

L'obesità è sostanzialmente influenzata da fattori genetici, demografici, sociali e comportamentali. Globalmente, l'obesità nelle donne è inversamente associata a bassa scolarità e minor urbanizzazione^{48,49}. Altri fattori che sono stati identificati come predittori significativi di obesità nella donna comprendono basso livello di attività fisica, parità, storia familiare di obesità e giovane età al matrimonio⁴⁸. Sebbene tradizionalmente l'obesità sia stata correlata all'introito di cibo e all'attività fisica, sempre più dati sottolineano il ruolo dell'alterazione dei ritmi circadiani, dell'orario dei pasti, così come si verifica nel lavoro a turni, e della carenza di sonno nel condizionare l'aumento di peso⁵⁰. Anche se sembra intuitivo che fattori come saltare la colazione, mangiare frequentemente nell'arco della giornata, fare piccoli spuntini, mangiare in modo irregolare o fuori casa, consumare cibi pronti o da asporto, consumare grandi porzioni di cibo e mangiare fino a non poterne più possano predire l'obesità, la letteratura al riguardo è piuttosto inconcludente a causa di discrepanze metodologiche tra i vari studi^{51,52}.

L'obesità si associa con il distress psicologico e la bassa autostima e numerosi dati suggeriscono che la presenza di obesità può predire lo sviluppo della depressione. In ogni modo, fattori intrapersonali e di contesto possono confondere la relazione tra obesità e depressione a causa di una differente percezione dell'immagine corporea da parte delle donne, culturalmente determinata. Per

di più, alla sintomatologia depressiva si può associare un aumento dell'apporto di cibo e una riduzione dell'attività fisica⁵³ e le donne che soffrono di depressione tendono a prendere più peso nell'arco della vita adulta⁵⁴. Molti studi di popolazione riportano un'associazione tra obesità e depressione⁵⁵, oltre che un'associazione bidirezionale tra depressione e diabete di tipo 2⁵⁶. La perimenopausa è associata ad una maggior vulnerabilità alla depressione, con un rischio che aumenta dalla perimenopausa precoce alla perimenopausa tardiva e diminuisce in psomenopausa⁵⁷. L'incremento ponderale e l'aumento del BMI sono stati messi in relazione con ansia, depressione e bassa soddisfazione per la propria vita durante la transizione menopausale^{58,59}.

Anche numerosi farmaci psicotropi sono stati associati all'aumento di peso con conseguenze negative sul versante metabolico. Gli antidepressivi di seconda generazione rappresentano la terapia di prima linea nella depressione maggiore. Comprendono gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs), gli inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRIs), e altri farmaci con un meccanismo d'azione selettivo per i neurotrasmettitori bersaglio. Alcuni SSRIs e SNRIs si associano più di altri ad un incremento ponderale. Altre molecole psicotrope di uso comune come clozapina, imipramina e amitriptilina, si associano ad aumento di peso⁶⁰. Questi farmaci si sono dimostrati capaci di stimolare la regolazione di proteine che legano elementi di regolazione degli steroli e che sono coinvolte nella biosintesi cellulare di colesterolo ed acidi grassi⁶⁰. Di contro, gli antidepressivi che in generale non causano aumento di peso, come ziprasidone e bupropione, hanno scarsi effetti su queste proteine⁶⁰.

Molti studi hanno, inoltre, dimostrato che è comune osservare un incremento ponderale in corso di chemioterapia. I dati concordano nel dire che si assiste ad un cambiamento significativo della composizione corporea con un aumento del grasso corporeo totale e del grasso viscerale ed addominale, mentre la massa magra resta invariata o è lievemente ridotta⁶¹. Questi cambiamenti non sono da attribuirsi ad una modificazione del consumo energetico basale, ma sembra piuttosto che la diminuzione della spesa energetica volontaria e non l'aumento della quantità di cibo sia responsabile dell'incremento ponderale⁶¹. Donne che vanno incontro ad esaurimento ovarico durante il trattamento chemioterapico dimostrano un maggior aumento di peso rispetto a coloro che rimangono in premenopausa⁶², con un aumento maggiore del grasso truncolare⁶³.

L'OBESITA' O L'INCREMENTO PONDERALE POSSONO MODIFICARE LA TRANSIZIONE MENOPAUSALE?

Nell'analizzare l'aumento di peso durante la transizione menopausale, devono essere fatte due importanti considerazioni: innanzitutto, l'effetto del peso corporeo sull'andamento della transizione, includendo anche l'età della menopausa naturale, e poi l'effetto del peso corporeo sulla sintomatologia menopausale.

Peso corporeo eccessivo ed età della menopausa naturale

E' noto da tempo che l'obesità nelle donne in premenopausa può essere associata ad irregolarità del ritmo mestruale e ad un profilo ormonale correlato a cicli più lunghi come conseguenza di un allungamento della durata della fase follicolare. Il tasso di incremento del BMI premenopausale, come pure una perdita sporadica di peso di più di 5 kg in premenopausa, sono stati associati in modo indipendente ad una data dell'ultimo ciclo mestruale spontanea più tardiva⁶⁴. Una menopausa tardiva è stata anche associata al non essere una fumatrice, ad un peso nell'età adulta più elevato, ad un più alto BMI, ad un maggior consumo di alcool, all'attività fisica regolare e al non essere vegetariane⁶⁵. Viceversa, il fumo in premenopausa e il diabete di tipo 2 predicono un ultimo ciclo mestruale spontaneo anticipato.

Studi longitudinali indicano che al crescere del BMI cresce anche l'età dell'ultima mestruazione spontanea⁶⁶. Nello Studio Penn sull'Invecchiamento Ovarico è emersa una associazione positiva tra il BMI e la probabilità della transizione dalla pre- alla perimenopausa, ma non dalla peri- alla postmenopausa⁶⁷.

L'età dell'ultima mestruazione spontanea è determinata da fattori genetici. I meccanismi associati alla data dell'ultima mestruazione sono di varia natura e coinvolgono alcune aree del genoma, ma i dati disponibili al riguardo non sono conclusivi. Che l'obesità, però, sia in parte geneticamente determinata è un concetto ormai assodato. Gli enzimi coinvolti nella steroidogenesi come l'aromatasi e la 17 β -idrossisteroidodeidrogenasi di tipo 1 (HSD) possono esercitare un'influenza sui livelli di estradiolo durante la transizione menopausale, soprattutto nella donna obesa. Il declino dei livelli di estradiolo è più rapido nelle donne non obese⁶⁸. Nelle donne obese, variazioni selettive nel gene dell'aromatasi e della 17 β -HSD di tipo 1 condizionano differenti profili di estradiolo nel periodo intorno all'ultima mestruazione spontanea e lo stesso si verifica anche nella postmenopausa⁶⁸. Pertanto, fattori genetici possono correlare la data dell'ultima mestruazione spontanea al BMI.

In conclusione, esiste una potenziale relazione circolare tra l'adiposità e la menopausa. Infatti, sembra essere presente un effetto sostanziale dell'obesità e dell'adiposità sull'entità delle modificazioni ormonali che si verificano durante la transizione menopausale. Viceversa, sono presenti anche altri fattori, a parte il BMI, in grado di influenzare la data dell'ultima mestruazione spontanea che potrebbero essere molto più rilevanti, come la predisposizione genetica, lo sviluppo della gonade nella vita intrauterina e stati di patologia ovarica subclinica.

Peso corporeo eccessivo durante la transizione e sintomatologia menopausale

La prevalenza e la severità dei sintomi menopausali dipende da numerosi fattori che comprendono non soltanto i cambiamenti ormonali legati alla transizione, ma anche i fattori psicosociali. Durante la transizione menopausale, all'aumentare del peso corporeo aumentano anche i sintomi menopausali. L'obesità è un fattore di rischio indipendente per la presenza di sintomi della menopausa più severi⁶⁹⁻⁷¹.

Obesità e perdita di massa ossea in menopausa

Le donne obese sembra perdere massa ossea ad un tasso più basso rispetto alle donne non obese nel corso della transizione menopausale⁷². Comunque, la relazione tra osteoporosi, rischio di frattura e BMI in eccesso è complessa. Un basso BMI è stato associato con l'osteoporosi, mentre donne con una lunga storia di obesità di vecchia data sono meno a rischio di osteoporosi e di frattura⁷³. Questa visione è stata di recente non confermata dai risultati emersi nello studio Longitudinale Globale dell'Osteoporosi nella donna⁷⁴. Questo studio ha incluso 60393 donne di età ≥ 55 anni in 10 Paesi e ha preso in considerazione le caratteristiche delle pazienti, la storia di fratture, I fattori di rischio per le fratture e l'uso di farmaci anti-osteoporosi. Considerando la frattura come obiettivo finale, il rischio di frattura dell'anca e di frattura di femore era significativamente aumentato nelle donne obese, mentre la frattura del polso era significativamente ridotta. Le donne obese con fratture avevano una maggior probabilità di essere entrate in menopausa prematuramente e di essere cadute 2 o più volte nell'arco dell'anno precedente. In questa popolazione di studio, condizioni comorbide auto-riferite era altamente prevalenti e includevano l'asma, l'enfisema e il diabete di tipo 1; tali patologie erano più comuni nelle donne obese che avevano riportato fratture. Questi dati suggeriscono chiaramente che l'obesità non è protettiva sul rischio di fratture nelle donne in postmenopausa⁷⁴.

Impatto dell'aumento di peso sul benessere psico-sessuale in menopausa

A parte l'essere a rischio per una serie di patologie croniche, le donne in sovrappeso possono presentare disturbi sul versante psicosociale con un impatto significativo sull'autostima e il senso di benessere generale⁷⁵.

Una revisione di 8 studi che hanno esaminato la HRQOL in donne di età superiore ai 55 anni ha concluso che le donne in postmenopausa obese hanno una più bassa qualità della vita correlata allo stato di salute sul versante del funzionamento fisico, sull'energia e la vitalità rispetto a donne normopeso⁷⁶. Dal momento che i disturbi del tono dell'umore sono una delle più importanti comorbidità delle disfunzioni sessuali nelle donne in postmenopausa, è ipotizzabile che l'aumento di peso e l'obesità in menopausa possano costituire dei fattori di rischio per un'alterazione della funzione sessuale. Però, non si sa molto sull'impatto specifico dell'aumento di peso sulla funzione sessuale in menopausa a causa dell'effetto "domino" degli altri sintomi menopausali, specialmente quelli di natura psicologica. Infatti, la perdita di forma fisica e le modificazioni del peso corporeo non sono gli unici fattori che influenzano l'intensità dei sintomi sessuali in un campione clinico di donne in menopausa⁷⁷. In donne in peri- e postmenopausa con incontinenza urinaria, un aumento precoce del BMI in menopausa rappresenta un fattore di rischio non soltanto per l'incontinenza urinaria, ma anche per le disfunzioni sessuali. Eccitazione, orgasmo, lubrificazione e soddisfazione sono inversamente correlate al BMI⁷⁸.

Tra le donne in postmenopausa obese, la percentuale di donne con problemi sessuali è più elevata in quelle con obesità addominale⁷⁹. Il benessere sessuale è influenzato in modo negativo dall'insulino-resistenza e dalla sindrome metabolica⁸⁰ e disfunzioni sessuali vere e proprie sono maggiormente presenti in donne in postmenopausa con sindrome metabolica rispetto ai controlli sani⁸¹. La terza Consensus Conference di Princeton ha riportato che donne che soffrono di sindrome metabolica/obesità hanno più disfunzioni sessuali rispetto a quelle che non ne soffrono e il trattamento della sindrome metabolica/obesità migliora la funzione sessuale⁸². Sebbene fattori di rischio cardiometabolico, diabete e patologia coronarica siano associati con un maggior rischio di sviluppare disfunzioni sessuali nella donna, non sono disponibili dati che dimostrino come le disfunzioni sessuali possano costituire dei fattori predittivi di futuri eventi cardiovascolari nella donna, così come descritto nell'uomo⁸².

Pertanto, sono necessarie ulteriori ricerche per mettere in evidenza una associazione tra salute sessuale femminile e fattori di rischio vascolare.

Calo ponderale e miglioramento della sintomatologia menopausale

Una riduzione del peso, del BMI e della circonferenza addominale è stata associata ad una riduzione della sintomatologia vasomotoria in donne in sovrappeso ed obese⁸³. L'insieme di modificazioni dello stile alimentare e la maggiore attività fisica esercita effetti positivi sulla HRQOL e sul benessere psicologico, in misura maggiore rispetto all'esercizio fisico o alla dieta, separatamente⁸⁴. Il miglioramento del peso, dell'esercizio aerobico e dei fattori psicosociali può mediare alcuni degli effetti di questi interventi comportamentali sulla HRQOL⁸⁴. La perdita di peso nelle donne in sovrappeso ed obese migliora il benessere psicologico, la HRQOL, l'autostima, e le attitudini salutistiche preventive^{85,86}. Inoltre, la perdita di peso conseguente alla dieta e all'esercizio fisico esercita un effetto positivo sulla resistenza all'insulina nelle donne in postmenopausa che, insieme alla riduzione dei sintomi menopausali può ridurre il rischio cardiovascolare.

LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA DELLA MENOPAUSA INFLUENZA IL PESO E LA COMPOSIZIONE CORPOREA?

Una review della Cochrane pubblicata nel 2000 non riporta l'evidenza di un effetto avverso della terapia sostitutiva estrogenica ed estrogeno-progestinica sul peso corporeo o sul BMI⁸⁷. Da allora non ci sono stati ulteriori ricerche che hanno messo in discussione questo dato conclusivo.

Gli effetti della terapia estrogenica sulla composizione corporea nelle donne in postmenopausa sono variabili, con la maggior parte degli studi randomizzati e controllati che indicano una riduzione dell'adiposità centrale⁸⁸⁻⁹¹ e soltanto una minoranza che non la dimostra⁹². In una sottoanalisi del campione di donne che hanno partecipato allo studio Women's Health Initiative e che erano in terapia estrogeno-progestinica (EPT), in cui era stata misurata inizialmente la composizione corporea, a distanza di 3 anni è stato dimostrato che EPT ha contribuito significativamente a mantenere la massa magra corporea e a prevenire la conversione verso una distribuzione androide del grasso corporeo⁹⁰. L'entità di tale effetto, però, è stata di piccole dimensioni.

Sebbene, in linea generale, gli effetti degli estrogeni esogeni sembrano essere favorevoli sulla composizione corporea, la via di somministrazione degli estrogeni sembra dimostrare sottili, ma significative, differenze in termini di effetto^{93,94}. Gli estrogeni per via orale sono stati associati ad un piccolo, ma significativo aumento della massa grassa ed ad una diminuzione della massa magra, mentre la massa magra e la massa grassa non si modificano in modo significativo con l'estradiolo per via transdermica⁹³. Il differente effetto della terapia orale rispetto alla terapia transdermica può

essere attribuito al differente impatto sui fattori di crescita sui substrati ossidativi. Gli estrogeni per via orale, ma non per via transdermica, si associano con una diminuzione significativa dei livelli circolanti di del fattore di crescita insulino-simile di tipo 1 (IGF-1)⁹⁵⁻⁹⁸. Tale effetto sembra essere conseguente ad un'alterazione della produzione epatica di IGF-I da parte degli estrogeni per via orale, che dunque causa un aumento della secrezione dell'ormone della crescita (GH), in risposta ad una riduzione del feedback inibitorio⁹⁹. Differenti effetti sulla massa grassa sono stati anche descritti per il raloxifene per via orale rispetto all'estradiolo per via trans dermica. In donne con ipopituitaismo in trattamento con GH, l'estradiolo per via transdermica era associato ad una riduzione della massa grassa, un effetto che risultava attenuato dal trattamento con raloxifene¹⁰⁰.

Nonostante le differenze messe in evidenza per gli estrogeni per via orale rispetto alla via transdermica, è stato possibile osservare un miglioramento della sensibilità all'insulina nelle donne in EPT per via orale⁹², ed un effetto di riduzione dell'incidenza del diabete di tipo 2 dia da parte della terapia estrogenica orale da sola che da parte dell'EPT¹⁰¹.

Riassumendo, la terapia ormonale della menopausa non si associa ad un aumento di peso o ad un aumento dell'adiposità viscerale. La maggior parte degli studi indica una riduzione della massa grassa globale con la EPT, un miglioramento della sensibilità all'insulina e un minor tasso di sviluppo di diabete di tipo 2.

STRATEGIE DI PREVENZIONE/GESTIONE DELL'AUMENTO DI PESO

Strategie per la gestione della riduzione del peso corporeo negli individui obesi includono l'attività fisica, la dieta controllata, la farmacoterapia e la chirurgia bariatrica. Terapie complementari ed alternative come l'agopuntura, lo yoga, e i supplementi fitoterapici possono essere di ausilio nella perdita di peso. Tali strategie possono essere impiegate da sole, ma sono più efficaci se combinate.

Attività fisica

L'attività fisica dimostra una correlazione inversa con il peso e la circonferenza della vita, in modo indipendente dall'età e dal cambiamento nello stadio della menopausa¹¹. Pertanto, una donna attiva in età climaterica ha un vantaggio quando inizia la menopausa con un più basso BMI, una più bassa massa grassa, una più alta massa magra e una minore obesità centrale. Sebbene l'attività fisica non riesca interamente a prevenire l'aumento di peso correlato all'età, può proteggere controllo lo sviluppo dell'obesità¹⁴. Sessanta minuti al giorno di attività fisica moderata sono essenziali per mantenere un peso corporeo nella fascia di normalità¹⁰². Aumentare di una unità il punteggio

dell'attività fisica riduce 4 cm² di grasso intraddominale¹². Riguardo ai timori sulla perdita di massa muscolare ed ossea nelle donne anziane che perdono peso corporeo, esercizi di resistenza si sono dimostrati capaci di prevenire la perdita di massa magra in corso di dimagrimento¹⁰³.

Dieta ipocalorica

La restrizione calorica da sola può comportare una riduzione del peso corporeo, della massa grassa totale e viscerale, in modo del tutto simile all'esercizio fisico. L'aggiunta di attività fisica con una perdita di peso di più del 5% può ridurre i fattori di rischio cardiovascolari, quali la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito¹⁰⁴.

Convenzionalmente le diete sono così definite quando forniscono una quota calorica al di sotto del dispendio energetico, ma superiore ad 800 kcal/die¹⁰⁵. Le opzioni comprendono diete bilanciate a basso contenuto calorico, diete ipocaloriche a basso o medio contenuto di grassi, diete a basso contenuto di carboidrati e la dieta Mediterranea. Un importante determinante della perdita di peso è l'aderenza alla dieta stessa, indipendentemente dalla sua composizione particolare in termini di macronutrienti. Una dieta basata sulle preferenze del paziente può migliorare l'aderenza a lungo termine al regime dietetico.

Idealmente, tutte le diete ipocaloriche dovrebbero garantire la minor perdita di quota proteica possibile, tenendo le calorie che provengono dai grassi al di sotto del 30% dell'introito calorico totale. Se si prescrive una dieta a basso contenuto di carboidrati, dovrebbe essere incoraggiata la scelta più sana sul versante dei grassi (mono- e polinsaturi) e delle proteine (pesce, legumi e carne bianca). Se si sceglie una dieta a basso contenuto di grassi, dovrebbe essere incoraggiato il consumo di carboidrati sani (pesce, vegetali, cereali). Una dieta a basso contenuto di carboidrati sembra essere più efficace sulla perdita di peso rispetto a diete a basso contenuto di grassi. Comunque, la perdita di peso a 6 mesi e dopo 2 anni sembra essere sovrapponibile per diete a differente contenuto di carboidrati e di grassi¹⁰⁶.

Farmacoterapia

Le molecole antiobesità sono agenti farmacologici che riducono o controllano il peso. Questi farmaci agiscono sopprimendo l'appetito o aumentando la sazietà, oltre che aumentando il metabolismo corporeo ed interferendo con l'abilità dell'organismo di assorbire specifici nutrienti del cibo¹⁰⁷.

Orlistat, sibutramina e rimonabant sono stati studiati per un periodo di osservazione di 1 anno o più. Tutti e tre questi agenti farmacologici permettono di raggiungere una significativa perdita di peso del 5–10% e presentano effetti differenti sul rischio cardiovascolare e per quanto riguarda eventuali eventi avversi.

Allo stato attuale, soltanto uno dei farmaci anti-obesità, l'orlistat (inibitore della lipasi gastro-intestinale) è approvato per un utilizzo a lungo termine. La sibutramina e il rimonabant sono stati ritirati a causa di effetti collaterali, quali l'infarto miocardico, lo stroke e disturbi gravi della serie psichiatrica, rispettivamente¹⁰⁸. Prodotti fitoterapici sono stati impiegati a supporto della perdita di peso, ma non sembrano essere significativamente efficaci¹⁰⁹. La perdita di peso che si ottiene dall'intervento farmacologico non viene mantenuta al momento della sospensione della terapia.

La metformina, un farmaco approvato per la terapia del diabete mellito¹¹⁰, si è dimostrato efficace nell'indurre una perdita di peso pari a 1–2 kg nell'arco di 12 mesi. Sebbene la metformina non induca una perdita di peso sufficiente (5%) per qualificarla come farmaco capace di indurre un calo ponderale, essa rappresenta una scelta adeguata in individui in sovrappeso che hanno il diabete o che sono ad alto rischio di diabete¹¹¹.

Chirurgia bariatrica

La chirurgia bariatrica è un intervento medico per l'obesità moderata e severa con un costo-beneficio se paragonata ad altri interventi non chirurgici. Le differenti procedure chirurgiche includono il bypass gastrico, la gastroplastica con bendaggio verticale, il bendaggio gastrico regolabile e la gastrectomia laparoscopica parziale. In una revisione sistematica della letteratura sugli effetti delle opzioni chirurgiche verso le opzioni non chirurgiche è stata messa in evidenza una differenza statisticamente significativa in 5 studi randomizzati e controllati su 6. In due studi di coorte che hanno riportato un risultato a 2 anni una significativa perdita di peso, variabile tra il 16 e il 28.6%, è stata dimostrata rispetto al gruppo non chirurgico in cui era verificato un aumento di peso. Paragonando le differenti procedure chirurgiche, il bypass gastrico si è dimostrato essere maggiormente efficace rispetto alla gastroplastica con bendaggio verticale. Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa in termini di perdita di peso e qualità della vita tra la chirurgia tradizionale e quella laparoscopica¹¹².

Pratiche di salute e farmaci della medicina tradizionale

Numerosi studi condotti in soggetti di mezza età o anziani che praticano yoga hanno messo in evidenza un impatto positivo sui parametri metabolici¹¹³. La pratica a lungo termine dello Hatha yoga si associa linearmente con una diminuzione del BMI¹¹⁴. Un intervento intensivo con lo yoga aiuta a ridurre la circonferenza addominale e migliora la qualità della vita in donne con tumore della mammella sovrappeso e obese¹¹⁵. Lo Yoga migliora i livelli di adiponectina, dei lipidi e dei fattori di rischio della sindrome metabolica in donne in postmenopausa obese. Pertanto, la pratica regolare dello yoga può essere efficace nella prevenzione della patologia cardiovascolare causata dall'obesità¹¹⁶.

L'efficacia e la sicurezza della medicina tradizionale cinese, inclusa la fitoterapia (CHM) e l'agopuntura, fornisce una alternativa terapeutica ben consolidata. Si ritiene che l'agopuntura induca una perdita di peso attraverso la sua capacità di regolare l'innervazione dei tessuti endocrini. L'agopuntura laser si ritiene eserciti effetti terapeutici sul BMI e il peso¹¹⁷.

Una revisione di 96 studi randomizzati controllati che comprendeva 49 studi di CHM, 44 studi di agopuntura e 3 studi di terapia combinata ha dimostrato che la CHM e l'agopuntura erano più efficaci del placebo o delle modificazioni dello stile di vita nella riduzione del peso corporeo. La CHM e l'agopuntura hanno dimostrato una efficacia simile ai farmaci antiobesità, ma con un tasso di eventi avversi minore. In ogni modo, queste conclusioni sono limitate dalle piccole dimensioni dei campioni di studio e dalla scarsa qualità metodologica¹¹⁸.

Riassumendo, sono disponibili vari approcci per la perdita di peso nell'obesità. I cambiamenti dello stile di vita, quali una dieta salutista, l'attività fisica e lo yoga sono raccomandati per risultati a lungo termine. La chirurgia bariatrica è accettata come una chirurgia per l'obesità con eccellenti risultati sul versante della perdita di peso e nella riduzione della morbidità conseguente alla sindrome metabolica. L'uso della agopuntura e della CHM merita ulteriori studi. Non sono ancora disponibili farmaci efficaci e sicuri per la perdita di peso.

CONCLUSIONI

L'obesità rappresenta un problema di salute pubblica e gli individui in sovrappeso sono circa il 20% della popolazione adulta mondiale¹¹⁹. Dati convincenti indicano che è l'età e non la menopausa il fattore più importante nel determinare l'aumento di peso durante l'età climaterica, ma che sono le modificazioni ormonali dell'età perimenopausale a contribuire in modo sostanziale all'aumento del

grasso centrale a livello addominale e alla obesità addominale. L'obesità addominale non è soltanto associata ad un più elevato rischio cardiovascolare, metabolico e tumorale, ma anche ad un tasso maggiore di disfunzioni sessuali e ad una scarsa qualità della vita correlata allo stato di salute.

Il controllo del peso ha un ruolo essenziale nella salute postmenopausale e dovrebbe sempre essere considerato subito all'inizio della perimenopausa al fine di salvaguardare la qualità di vita delle donne. La perdita di peso conseguente alla dieta e all'incremento dell'attività fisica si è dimostrato efficace nell'alleviare la sintomatologia menopausale. A dispetto dell'opinione diffusa, la terapia ormonale della menopausa non si associa ad un aumento di peso e può migliorare l'accumulo perimenopausale del grasso a livello addominale. La terapia ormonale è stata, inoltre, associata ad un più basso tasso di diabete di tipo 2. Oltre alla riduzione dell'apporto calorico e all'aumento dell'attività fisica, interventi che includono l'agopuntura e la medicina fitoterapica cinese possono portare un beneficio sulla perdita di peso. Comunque, come per la dieta le modificazioni dell'attività fisica, anche questi approcci richiedono la costante volontà dell'individuo. Dal momento che l'aumento di peso a livello addominale che si verifica con la menopausa è associato con lo sviluppo dell'insulino-resistenza, è presente un crescente interesse per l'uso della metformina al fine di migliorare i cambiamenti metabolici e, dunque, prevenire o ritardare la progressione del diabete di tipo 2.

Riassumendo, l'aumento di peso con l'età è un problema socio-demografico globale che non è la conseguenza della menopausa. Però l'aumento del grasso centrale addominale è una conseguenza diretta della menopausa che può essere prevenuto dall'uso della terapia estrogenica e della metformina.

PUNTI CHIAVE

- L'aumento di peso è un problema di salute importante per le donne in età climaterica.
- L'aumento di peso di per sé non sembra essere influenzato dai cambiamenti ormonali della menopausa.
- La carenza degli estrogeni in menopausa favorisce l'accumulo di grasso addominale di tipo centrale.
- Altri fattori che possono contribuire all'obesità nelle donne comprendono basso livello di attività fisica, parità, bassa scolarità, storia familiare di obesità, uso di molecole psicotrope e la chemioterapia.

- Al di là delle conseguenze avverse di tipo fisico dell'obesità, l'eccesso di peso è un fattore di rischio importante per il distress psicologico, la bassa autostima, la depressione e le disfunzioni sessuali.
- L'obesità è un fattore di rischio indipendente per sintomi della menopausa più severi.
- La sola terapia estrogenica o la terapia estro-progestinica non influenzano negativamente il peso corporeo e migliorano il problema dell'accumulo di grasso a livello addominale
- Le modalità per perdere peso devono comprendere un aumento dell'esercizio fisico ed il controllo dell'introito calorico, oltre che la possibilità dell'approccio chirurgico, farmacologico e non farmacologico.
- La metformina è utile per individui sovrappeso selezionati che hanno il diabete o sono ad alto rischio di diabete.
- Il mantenimento efficace del calo ponderale si ottiene con un cambiamento dello stile di vita.

Conflitto di interessi Nel corso degli ultimi 2 anni, Prof. S. R. Davis ha avuto rapporti finanziari (membro di comitati di esperti, attività di consulenza o di ricerca) con Bayer-Schering Pharma, Warner Chilcott, Biosante e Trimel Pharmaceuticals; Prof R. E. Nappi ha avuto rapporti finanziari (relatore a convegni, membro di comitati di esperti, attività di consulenza) con Bayer-Schering Pharma, Eli Lilly, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Pfizer Inc; Prof P. Villaseca ha avuto rapporti finanziari (membro di comitati di esperti) con Glaxo-SmithKlein; Prof C. Castelo-Branco ha avuto rapporti finanziari (relatore a convegni, attività di consulente o di ricerca) con Pierre Fabre Labs, Merck Spagna, Amgen and Isdin; Dr D. Shah ha avuto rapporti finanziari (membro di comitati di esperti) con Elder Pharmaceuticals, India. Prof M. A. Lumsden è attualmente consulente per Abbott Pharmaceuticals.

Fondi per la stesura di questo lavoro Nessuno.

Referenze

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, Daviglius 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 M J, 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 NY Acad Sci* 2000;904:502–6
25. Wietlisbach V, Marques-Vidal P, Kuulasmaa K, Karvanen J, Paccaud F. The relation 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, Nyrmes 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;19:760–7
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 J, *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* 2011;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. REBP 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 B, *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 postmenopausal 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 therap. *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 confers 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. Lambrinouadaki I, Brincat M, Erel CT, *et al.* EMAS Position Statement: managing obese postmenopausal women. *Maturitas* 2010;66:323–6