

*CLIMACTERIC 2012;15:419–429*

**Comprendre la prise de poids à la ménopause**

*S. R. Davis<sup>1</sup>, C. Castelo-Branco<sup>2</sup>, P. Chedraui<sup>3</sup>, M. A. Lumsden<sup>4</sup>, R. E. Nappi<sup>5</sup>, D. Shah<sup>6</sup> and P. Villaseca<sup>7</sup>*

1Women's Health Research Program, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; 2Unit of Endocrinological Gynaecology, Department of Gynaecology, ICGON, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, 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 Harkisondas Hospital and Research Center, Mumbai, India; 7Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

**Correspondance:** Professeur S. R. Davis, Women's Health Research Program, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne 3004, Australie

**Traduction:** Professeur A. Gompel, Unité de Gynécologie Endocrinienne, Université Paris Descartes, Hôpital Port Royal Cochin, APHP, Paris, France

## **RESUME**

**Objectif** Le but de cette revue est de résumer la littérature sur l'impact de la période de transition ménopausique sur le poids et la composition corporelle.

**Méthodes** Nous avons conduit une recherche sur la littérature existante en utilisant Medline (Ovid, 1946–présent) et Pub-Med (1966–2012) pour les études de langues anglaises en incluant les mots clés suivants: « ménopause », « midlife », « hormone therapy » or « estrogen » combined with « obesity », « body weight » or « body composition ».

**Résultats** Alors que la prise de poids *per se* ne peut pas être attribuée à la période de transition ménopausique, la modification de l'environnement hormonal à la ménopause est associée à une augmentation de la graisse totale et de la graisse abdominale. Le poids excessif à cette période de la vie n'est pas seulement associé à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et métaboliques mais impacte de manière négative la qualité de vie liée à la santé ainsi que la fonction sexuelle. Les études animales et humaines montrent que cette tendance à l'accumulation de la graisse abdominale est améliorée par le traitement par les oestrogènes. Les études montrent surtout une diminution de la masse grasse globale avec les traitements oestrogéniques et combinés oestroprogestatifs, une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une diminution de la prévalence du diabète de type 2.

**Conclusion** Les modifications hormonales à la période péri ménopausique contribuent substantiellement à majorer l'obésité abdominale et à une morbidité physique et psychologique supplémentaire. Il y a de forts arguments pour penser que le traitement oestrogénique puisse en partie prévenir ces modifications de la composition corporelle associées à la ménopause et leurs conséquences métaboliques. Cependant des études ultérieures sont nécessaires pour identifier les femmes qui tireront le bénéfice maximal sur le plan métabolique du traitement hormonal de ménopause afin de proposer des recommandations cliniques basées sur les preuves.

## INTRODUCTION

Pour les femmes âgées de 55 à 65 ans, la prise de poids est une des préoccupations majeures en matière de santé. C'est compréhensible dans la mesure où la prévalence de l'obésité est augmentée régulièrement. Dans le monde entier, la prévalence de l'obésité a plus que doublée depuis 1980. En 2008, 1.5 billions d'adultes, âgés d'au moins 20 ans, seront en surcharge pondérale (index de masse corporelle (IMC) 25 à 29.9 kg/m<sup>2</sup>), à la fois dans les pays développés et en voie de développement. Parmi ceux-ci, plus de 200 millions d'hommes et presque 300 millions de femmes sont obèses (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) (1). De plus, le taux d'obésité s'est considérablement accru dans les pays en voie de développement qui ont adopté un mode vie occidental (diminution de l'activité physique et consommation exagérée de nourritures bon marché et riches en énergie). L'augmentation très importante des taux d'obésité et de surpoids observée pendant les 20 dernières années dépendant de, ou contrôlée par, différents facteurs est en partie seulement attribuable aux modifications du mode de vie.

Les effets nocifs de l'obésité sont multiples, allant du risque augmenté de mortalité prématurée à un certain nombre de maladies non fatales avec un impact négatif sur la qualité de vie. L'obésité est un facteur de risque majeur pour le diabète et les maladies cardiovasculaires, les coronaropathies, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et l'hypertension artérielle (2). Cependant, la relation entre l'obésité et les maladies métaboliques est complexe. Il y a une reconnaissance croissante d'un phénotype obèse mais sain au plan métabolique, observé chez environ 9 % des hommes obèses et 16 % des femmes obèses (3). Le taux plus bas d'anomalies cardio-métaboliques chez les individus obèses sains au plan métabolique n'est pas expliqué par la composition du régime ou le niveau de l'activité physique mettant en exergue l'importance de la contribution génétique aux prédispositions des co-morbidités dans l'obésité (4). L'obésité est aussi un facteur de risque majeur pour l'incontinence urinaire, les démences, certains cancers (endométtrial, sein et colon) et de désordres musculosquelettiques en particulier l'ostéoarthrite, une maladie dégénérative très handicapante des articulations (2).

L'obésité a des conséquences psychologiques importantes. Dépression et symptômes de dépression sont fréquents chez les patients obèses. Comme il apparaît de plus en plus dans la littérature, l'obésité affecte substantiellement la qualité de vie reliée à la santé (HRQOL) (5-7). Elle affecte l'efficacité physique, l'apparence, l'estime de soi et la fonction sociale. Il n'y a pas de différence très claire entre les deux sexes et l'ethnicité pour ces troubles. En général, l'obésité

atteint plus souvent les femmes que les hommes. Plusieurs explications ont été proposées pour expliquer cette différence entre les deux sexes ; cependant aucune n'est actuellement totalement convaincante. Les fluctuations des hormones sexuelles à différentes étapes de la vie de reproduction, comme les premières règles, la grossesse, la transition ménopausique, peuvent jouer un rôle dans la quantité de tissu adipeux. La transition ménopausique débute avec le début des irrégularités menstruelles et se termine avec les dernières règles. De nombreuses études ont démontré que la période de transition ménopausique est associée à des modifications péjoratives dans la composition corporelle, l'accumulation de graisse abdominale et à des modifications avec retentissement sur l'état de santé général ; pour cette raison, il est requis de comprendre les modifications de ces facteurs de risque pendant la période de transition ménopausique. Cette revue résume et discute la part attribuable de la transition ménopausique à l'obésité chez les femmes.

## **METHODES**

Nous avons conduit une recherche sur la littérature existante en utilisant Medline (Ovid, 1946–présent) et Pub-Med (1966–2012) pour les études de langues anglaises en incluant les mots clés suivants: « ménopause », « midlife », « hormone therapy » or « estrogen » combined with « obesity », « body weight » or « body composition ».

## **LA PRISE DE POIDS A LA CINQUANTAINE EST-ELLE UNE CONSEQUENCE DE LA MENOPAUSE OU DU VIEILLISSEMENT ?**

Les études qui se sont intéressées à savoir si la prise de poids à la cinquantaine est simplement une fonction de l'âge ou bien associée à des modifications hormonales secondaires à la ménopause, ont conclu que la moyenne de prise de poids d'environ 0,5 kg par an est due à l'âge plutôt qu'à la ménopause elle-même (8-10). Ceci inclut les comparaisons de poids chez les femmes ayant un âge chronologique identique mais variant en termes de statut ménopausique (non ménopausées, périménopausées et ménopausées) à partir d'études transversales et longitudinales qui ont examiné la modification du poids et l'impact du statut ménopausique et des modifications hormonales. De plus, la prise en compte à la fois de la race et de l'activité physique

est importante puisqu'ils peuvent avoir des effets profonds aussi bien sur l'obésité que sur la répartition corporelle de la graisse (11-13).

L'étude « Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) » inclut cinq groupes ethniques aux Etats-Unis : des blanches, des afro-américaines, des hispaniques, des chinoises et des japonaises (14). Dans une étude faite par interview au téléphone ayant inclus 16 000 participants, aucune différence dans l'IMC n'a été trouvée entre les femmes ménopausées et non ménopausées après ajustement pour l'âge et d'autres covariables (15). Ces résultats ont été confirmés dans une petite étude transversale sur la dépense d'énergie, la composition corporelle et le statut ménopausique qui a été conduite en sous groupe de la SWAN et qui a aussi pris en compte l'impact de la race. Cette étude complémentaire rapporte que le poids médian chez les chinoises avant la ménopause et proches de la ménopause, n'était pas statistiquement différent de celui des femmes en période tardive de la péri ménopause et après la ménopause (16). Dans cette étude, le poids moyen des femmes blanches était significativement plus élevé que celui des chinoises et il n'était pas modifié par le statut ménopausique. La prise de poids pendant les trois ans dans la cohorte SWAN était au total de 2,1 kg mais n'était pas liée au statut ménopausique (8).

En résumé la prise de poids ne paraît pas être affectée par les modifications hormonales de la ménopause.

## **CONSEQUENCES DE L'ARRET DE LA PRODUCTION HORMONALE OVARIENNE SUR LE POIDS ET LA COMPOSITION CORPORELLE**

### **Données des modèles animaux**

Les études pratiquées dans les modèles animaux indiquent que les modifications du milieu hormonal à la ménopause contribuent aux modifications de la composition corporelle et de la distribution des graisses. Les études chez la souris ont démontré que la perte de la fonction ovarienne favorise une augmentation de la masse du tissu adipeux indépendante du régime et est associée à des modifications métaboliques pathologiques (9). Plusieurs études ont montré que l'ovariectomie chez la souris est responsable d'obésité (17,18). Les souris ovariectomisées ont une baisse de la dépense énergétique sans modification concomitante de l'absorption alimentaire résultant en une hypertrophie adipocytaire, une inflammation au niveau du tissu adipeux et le développement d'une stéatose hépatique (17). Cependant, la supplémentation par le 17 $\beta$ -estradiol des souris ovariectomisées les protège du développement de la stéatose hépatique et de la

résistance à l'insuline (18). Dans ce modèle, la supplémentation par l'estradiol protège aussi contre l'hypertrophie adipocytaire et le stress oxydatif et l'inflammation du tissu adipeux<sup>18</sup>. Cette accumulation de graisse au niveau abdominal est la conséquence du déficit en oestrogènes est aussi démontrée par des études sur les souris invalidées pour le gène de l'aromatase (ArKO) qui ne peuvent synthétiser des oestrogènes-endogènes. Les femelles ArKO développent une obésité dès trois mois d'âge de vie caractérisée par une augmentation de volume des coussins graisseux au niveau gonadique et dans la région sous rénale (19). Cette augmentation de l'adiposité n'est pas simplement liée à l'hyperphagie ou à la baisse de dépense énergétique au repos mais comme chez la souris ovariectomisée est associée à une baisse de dépense d'énergie associée à l'activité physique (20). Les études chez la souris femelle ayant une invalidation du récepteur à l'estradiol ER $\alpha$  ont conduit à des observations identiques (21). L'administration d'estradiol chez les femelles ArKO résulte en premier à une réduction du volume des adipocytes avec peu de modifications des facteurs qui contrôlent la synthèse des acides gras adipocytaires *de novo* suggérant que les modifications de la captation des lipides circulant est le mécanisme principal par lequel l'estradiol réduit l'accumulation de graisses (19).

En plus de la carence en oestrogène associée avec la baisse de dépense énergétique, il y a aussi les arguments à partir des modèles animaux pour penser que les oestrogènes sont importants dans le comportement alimentaire et la taille des repas (21). Les oestrogènes peuvent avoir des effets directs via ER $\alpha$  ou indirectement en diminuant les peptides orexigènes et la prise alimentaire comme cela a été revu en détail par Brown et Clegg (21).

En résumé, les données disponibles à partir des modèles animaux indiquent que la carence oestrogénique favorise l'accumulation des graisses abdominales centrales et les études chez les animaux indiquent qu'elle est améliorée par le traitement oestrogénique.

### **Données des études dans l'espèce humaine**

La prévalence de l'obésité abdominale est au moins double de celle de l'obésité générale avec des taux aux Etats-Unis en 2008 de 65,5 % chez les femmes âgées de 40 à 59 ans et de 73,8 % chez les femmes âgées de 60 ans ou plus (22). Il a été suggéré que l'IMC et non le statut ménopausique détermine l'obésité centrale chez les femmes ménopausées. Cependant, il y a beaucoup d'arguments en faveur du fait que la périménopause est associée à une augmentation rapide de la masse grasse et de sa redistribution à l'abdomen ; ceci résultant en une modification

de la distribution des graisses avec évolution d'un phénotype gynoïde vers un phénotype androïde et une augmentation de la graisse corporelle totale (11).

Des études utilisant différents types d'imagerie ont montré que les femmes ménopausées ont une quantité de graisse intra abdominale supérieure aux femmes non ménopausées (23,24). Le diamètre abdominal représente à la fois la graisse sous cutanée et viscérale et est bien corrélé au risque de maladies cardiovasculaires. Chez les femmes, ce changement phénotypique est aussi associé à des dyslipidémies (25). Le rapport taille/hanche (WHR) est un autre indicateur de l'accumulation de la graisse viscérale qui peut être quantifiée par scanner (26). La graisse abdominale peut être considérée comme un organe endocrinien puisqu'elle secrète des adipokines et d'autres substances étroitement associées aux maladies métaboliques comme la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique (27). Le vieillissement et la transition ménopausique sont chacun associés à des modifications du métabolisme du tissu adipeux qui peuvent contribuer à l'accumulation de la graisse abdominale après la ménopause (28).

Les modifications délétères des marqueurs inflammatoires et des adipokines corrélaient fortement à l'augmentation de graisse viscérale à la ménopause (29). La protéine de transport sex hormone binding globulin (SHBG) est un marqueur indépendant puissant de la résistance à l'insuline (30-32) et du diabète de type (33) et a été de plus en plus impliquée dans la pathogénèse du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires (33-35). Les taux de SHBG chez la femme ménopausée sont corrélés négativement à la graisse viscérale (26,36) et de manière inverse avec le profil des adipokines (37). Les relations entre la SHBG et la résistance à l'insuline chez les femmes ménopausées sont indépendantes des oestrogènes et androgènes endogènes (38). Ainsi, un périmètre abdominal élevé indique une accumulation de graisse centrale abdominale excessive et un taux bas de SHBG est un marqueur prédictif indépendant du risque métabolique chez les femmes ménopausées.

Une modification significative du diamètre abdominal a été observée (39) en relation avec la fin des règles et une augmentation significative de la graisse abdominale centrale a été rapportée à partir d'études longitudinales de femmes caucasiennes et asiatiques (40,41). Des modifications significatives de la masse graisseuse totale, du pourcentage de la masse graisseuse au niveau du tronc et de la masse graisseuse viscérale ont été observées chez des femmes non ménopausées non obèses suivies pendant plusieurs années (40). Les femmes qui sont devenues périménopausiques ou ménopausées au cours de la troisième année de suivi ont montré une

augmentation significative de la graisse viscérale ( $p < 0,01$ ) comparée au départ. Le tour de taille et la masse grasseuse (mesurés par impédance bioélectrique) ont aussi augmenté en relation avec la fin des règles (42). Ces modifications sont survenues de manière similaire chez les afro-américaines et les caucasiennes.

En Asie, il existe des groupes ethniques différents qui ont des degrés différents d'insulino-résistance ; l'ethnicité modifie la relation entre insulino-résistance et diabète de type 2 ce qui est lié à une augmentation de l'adiposité centrale (43,44) et une activité diminuée (43). Les femmes d'origine indienne ont un risque significativement plus élevé de diabète de type 2 mais l'impact de la ménopause elle-même sur ce risque reste peu clair. Les études sur la transition ménopausique et la modification corporelle chez les chinoises suggèrent que la ménopause a un effet indépendant sur l'augmentation de la masse grasse et l'augmentation de l'adiposité centrale (41).

En accord avec le fait que la prise de poids serait d'abord influencée par l'âge et non la ménopause, la littérature ne suggère pas d'effet adverse de l'insuffisance ovarienne prématurée sur le poids corporel et d'une manière générale les femmes ayant une insuffisance ovarienne prématurée sont plutôt plus minces (45). Cependant, des données détaillées sur la répartition de la graisse chez les femmes ayant une insuffisance ovarienne prématurée manquent ; l'obésité centrale est fréquente chez les femmes ayant une insuffisance ovarienne prématurée due au syndrome de Turner. Les modifications anthropométriques des femmes qui ont un Turner sont associées à un IMC et à un rapport taille/hanche plus élevés aussi bien qu'une modification de la masse grasseuse de l'adiposité centrale et hépatique quand on les compare avec des contrôles normaux appariés pour l'âge (46). Ainsi, les patientes atteintes de syndrome de Turner ont des modifications métaboliques différentes de celles observées au cours de la ménopause naturelle : elles sont très souvent intolérantes au glucose avec des taux de triglycérides élevés mais avec une sécrétion d'insuline diminuée au lieu de l'hyperinsulinisme attendu. Il est possible que ces femmes aient une fonction des îlots  $\beta$  pancréatiques anormale, peut être liée à l'absence de gène lié au chromosome X absent (47).

## **AUTRES FACTEURS INFLUENCANT LA PRISE DE POIDS A LA CINQUANTAINE**

L'obésité est substantiellement influencée par des facteurs génétiques, démographiques, sociaux et comportementaux. D'une manière générale, l'obésité chez les femmes est inversement associée



au niveau d'éducation et d'urbanisation (48,49). D'autres facteurs peuvent aussi prédire l'obésité chez les femmes comme le niveau faible d'activité, la parité, des antécédents familiaux d'obésité et un mariage à un âge jeune (48). Bien que traditionnellement l'obésité ait été reliée à la prise alimentaire et à l'activité, il y a des arguments croissants pour penser que les anomalies de rythmes circadiens et du moment où l'on s'alimente (comme cela a été vu pour des horaires anormaux de travail et des privations de sommeil) peuvent contribuer à la prise de poids (50). Bien qu'il soit intuitif que des facteurs comme de sauter le petit déjeuner, des modifications dans la fréquence d'alimentation, la prise d'alimentation de type snack, les repas irréguliers, le fait de s'alimenter à l'extérieur de chez soi, la consommation de fast-food et de nourritures à emporter, la consommation de portions trop importantes sont des facteurs prédictifs de l'obésité, la littérature dans ce domaine reste incomplètement concluante en raison de différences méthodologiques entre les études (51,52).

L'obésité est associée à une souffrance psychologique et une baisse de l'estime de soi et peut aboutir au développement d'une dépression. Cependant les facteurs personnels et conjoncturels peuvent modifier la relation entre l'obésité et la dépression en raison d'une perception variable de son image corporelle selon les différentes cultures. De plus, le fait d'être déprimé peut être associé à une prise alimentaire augmentée et une diminution de l'activité physique (53) et les femmes qui sont déprimées ont plus tendance à grossir à l'âge adulte (54). La plupart des études de populations rapportent une association entre obésité et dépression (55) et une relation bi directionnelle a pu être trouvée entre les femmes déprimées et le diabète de type (56). La péri-ménopause est associée à une plus grande sensibilité à la dépression ; ce risque augmente de la période initiale à la péri-ménopause tardive et diminue après la ménopause (57). La prise de poids et l'augmentation de l'IMC ont été associées à l'anxiété et la dépression, à un niveau de satisfaction faible pendant la période de transition ménopausique (58,59).

Différents traitements psychotropes ont aussi été associés à la prise de poids avec des conséquences métaboliques négatives. Les anti-dépresseurs de seconde génération sont les plus employés dans le traitement de la dépression majeure. Ils incluent les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI), les inhibiteurs de la re-capture de la sérotonine et de la noradrenaline (SNRIss) et autres médicaments qui ont des mécanismes d'action proche par sélectivité sur les neurotransmetteurs. Certains SSRI et SNRI sont plus associés à la prise de poids que d'autres ;

certaines psychotropes communément utilisés sont associés avec la prise de poids incluant la clozapine, imipramine et l'amitriptyline (60). Ces médicaments régulent de manière positive le «sterol regulatory element-binding protein» impliqué dans la biosynthèse du cholestérol et des acides gras au niveau cellulaire (60). En revanche, les anti-dépresseurs qui ne sont pas associés à la prise de poids comme la ziprasidone et le bupropion ont peu d'effet sur cette protéine (60).

De nombreuses études ont montré que la prise de poids est fréquente au cours des chimiothérapies. Il y a une certaine plausibilité dans l'observation des modifications de la composition corporelle significative avec augmentation de la masse grasseuse totale, de l'adiposité abdominale et viscérale alors que la masse maigre reste non modifiée ou un peu diminuée (61). Ces modifications ne sont pas attribuables à une modification dans la dépense d'énergie au repos (61). La diminution de la dépense d'énergie volontaire, en l'absence d'augmentation de prise alimentaire semble contribuer à la prise de poids (61). Les femmes qui ont eu une défaillance ovarienne pendant le traitement ont une prise de poids plus importante que celles qui restent en période d'activité génitale (62) avec des gains plus importants au niveau de la graisse du tronc (63).

## **EST-CE QUE L'OBESITE OU LA PRISE DE POIDS MODIFIENT LA TRANSITION MENOPAUSIQUE ?**

Quand on analyse la prise de poids pendant la période de transition ménopausique, il y a deux points importants à considérer : d'abord l'effet du poids pendant cette période de transition incluant son effet sur l'âge à la ménopause naturelle (ANM) et deuxièmement son effet sur les symptômes de la ménopause.

### **Poids excessif et âge à la ménopause naturelle**

Il est bien établi que l'obésité peut être associée à des anomalies de la durée des cycles menstruels et des profils hormonaux chez les femmes non ménopausées avec des cycles plus longs liés à une augmentation de la durée de la phase folliculaire. L'amplitude de l'augmentation de l'IMC avant la ménopause et de la perte de poids occasionnelle de plus de 5 kg a été indépendamment associée à un âge plus tardif de la ménopause naturelle (64). Un âge plus tardif de la ménopause naturelle a aussi été associé au fait de ne pas fumer, à une taille plus grande à l'âge adulte, un IMC plus élevé, une consommation d'alcool plus importante, un exercice

physique intense régulier et à ne pas manger végétarien (65). A l'inverse, le fait de fumer chez les femmes non ménopausées et le diabète de type 2 sont associés à un âge plus précoce à la ménopause naturelle.

Les études longitudinales indiquent que plus l'IMC est élevé, plus l'âge à la ménopause naturelle est tardif (66). Dans l'étude Penn Ovarian Aging, il y a une association positive entre IMC et la probabilité d'être en période de transition entre cycles normaux et périménopause mais non pas avec la ménopause confirmée (67).

L'AMN est déterminé par des facteurs génétiques. Il y a plusieurs mécanismes possibles et différentes régions du génome ont été associés à cet AMN. Néanmoins les conclusions ne sont pas formelles à l'heure actuelle. Que l'obésité est soit en partie déterminée génétiquement est admis. Les enzymes impliquées dans la production des stéroïdes comme l'aromatase et les 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) de type 1 peuvent influencer les taux de production d'estradiol durant la période de transition ménopausique, en particulier chez les femmes obèses. La diminution d'estradiol est plus rapide chez les femmes non obèses (68). En ce qui concerne les femmes obèses, des variations du gène de l'aromatase et du 17 $\beta$ -HSD de type 1 résultent en des voies métaboliques de l'estradiol différentes à l'époque de la fin des cycles et donc à des taux d'estradiol différents après la ménopause (68). Il est donc possible que les facteurs génétiques soient impliqués à la fois dans l'AMN et l'IMC.

**En conclusion**, il y a une relation réciproque possible entre adiposité et ménopause. Il semble qu'il y ait des effets notables de l'obésité et de l'adiposité sur l'amplitude des modifications hormonales observées pendant la transition ménopausique. Néanmoins, il y a d'autres facteurs en plus de l'IMC capables d'influencer l'âge à la ménopause naturelle qui sont peut-être plus pertinents comme des prédispositions génétiques, le développement lors de la vie intra utérine et des pathologies ovariennes infra cliniques.

### **Effet de l'augmentation de poids durant la période de ménopause sur les symptômes de ménopause**

La prévalence et la sévérité des symptômes ménopausiques dépendent de plusieurs facteurs. Ceux-ci incluent non seulement les modifications hormonales de cette transition mais aussi des facteurs psycho sociaux. Pendant cette période de transition ménopausique alors que le poids

augmente, les symptômes de ménopause s'aggravent aussi. L'obésité est un facteur de risque indépendant d'avoir des symptômes de ménopause plus sévères (69-71).

#### *Obésité et perte osseuse à la ménopause*

Les femmes obèses semblent se déminéraliser à un taux plus faible que les femmes non obèses pendant la période de transition ménopausique (72). Cependant les relations entre ostéoporose, risque de fracture et IMC élevé sont complexes. Un IMC bas est associé à l'ostéoporose et les femmes qui ont une obésité de longue durée ont moins de risque de développer une ostéoporose et des fractures (73). Ce point de vue a été récemment remis en question par les résultats de l'étude Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (74). Cette étude a inclus 60,393 femmes d'âge > à 55 ans de dix pays et a évalué les caractéristiques cliniques des patientes, les antécédents de fractures, les facteurs de risque de fracture et les traitements anti ostéoporotiques. En utilisant la fracture comme objectif primaire, le risque d'une nouvelle fracture de cheville ou de la partie supérieure de la jambe est significativement plus élevé chez les femmes obèses alors que le risque de fracture du poignet est significativement plus bas. Les femmes obèses qui ont eu une fracture ont plus de chance de l'avoir eue au début de la ménopause et d'être tombées deux à trois fois plus dans l'année précédente. Dans cette population, la co-morbidité est hautement prévalente incluant asthme, emphyseme, diabète de type 1 et plus fréquent chez les femmes obèses chez qui va survenir une fracture. Ces données suggèrent clairement que l'obésité n'est pas protectrice des fractures chez les femmes ménopausées (74).

#### *Impact de la prise de poids sur le bien être psycho sexuel à la ménopause*

En plus d'être à risque augmenté d'un certain nombre de maladies chroniques, les femmes en surpoids peuvent souffrir des conséquences psycho sociales avec un impact significatif sur l'estime de soi et le bien être général (75).

Une revue de huit études qui a examiné le HRQOL chez les femmes de plus de 55 ans a conclu que les femmes ménopausées obèses avaient un HRQOL plus faible en termes de fonction physique, d'énergie, de vitalité comparées avec des femmes de poids normal (76). Etant donné que les anomalies de l'humeur sont une des conditions de co-morbidité parmi les plus importantes pour une dysfonction sexuelle chez les femmes ménopausées, il est vraisemblable que la prise de poids et l'obésité à la ménopause sont des facteurs de risque d'une fonction

sexuelle anormale. Cependant, il y a peu de choses connues sur l'impact spécifique de la prise de poids sur la fonction sexuelle à la ménopause, comme conséquence d'un effet domino d'autres symptômes ménopausiques, en particulier les symptômes d'ordre psychologique. En effet, la perte de bonne forme et la prise de poids ne sont pas les seuls facteurs à influencer l'importance des plaintes sexuelles dans un échantillon de femmes ménopausées (77). Chez les femmes en péri et post-ménopause qui ont une incontinence d'urine, l'augmentation d'IMC tôt à la ménopause représente un risque non seulement d'incontinence urinaire mais aussi de dysfonction sexuelle. L'excitation, l'orgasme, la lubrification et le plaisir sont inversement corrélés à l'IMC (78). Parmi les femmes ménopausées obèses, le pourcentage de femmes qui ont des problèmes sexuels est plus élevé chez celles qui ont une obésité abdominale (79). Le bien être en matière de sexualité est altéré par la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique (80), et la dysfonction sexuelle est plus fréquente chez les femmes ménopausées qui ont un syndrome métabolique que chez des contrôles en bonne santé (81). La troisième conférence de consensus de Princeton a souligné que les femmes qui ont un syndrome métabolique/et une obésité ont plus souvent une dysfonction sexuelle que celles qui n'en ont pas et que le traitement de ce syndrome métabolique/obésité améliore la sexualité. Bien que les facteurs de risque cardio-métaboliques, le diabète, les maladies coronariennes soient le plus souvent associés à une dysfonction sexuelle chez les femmes, il n'y a pas de donnée qui montre que la dysfonction sexuelle est un élément de prédiction d'accident cardiovasculaire ultérieur chez les femmes comme c'est le cas chez les hommes (82).

Il est donc nécessaire de recueillir davantage de données sur l'association entre sexualité des femmes et facteurs de risque vasculaire.

#### *Perte de poids et amélioration des symptômes de la ménopause*

La perte de poids, la baisse de l'IMC et la réduction de la circonférence abdominale ont été associées à une diminution des symptômes vasomoteurs chez les femmes en surcharge pondérale et obèses (83). La combinaison de modification diététique et de l'exercice a des effets aussi positifs sur l'HRQOL et la santé psychologique qui peuvent être plus importants que par l'exercice ou le régime seul (84). L'amélioration du poids, la gymnastique de type aérobic et les facteurs psycho sociaux peuvent médier certains de ces effets sur le HRQOL (84). La perte de poids chez les femmes obèses et en surcharge pondérale améliore le bien être psychologique,

l'HRQOL, l'estime de soi et la prise en charge de sa santé (85,86). De plus, la perte de poids associée au régime et à l'exercice ont effets bénéfiques sur l'insulino-résistance de la femme ménopausée ce qui avec une diminution des symptômes ménopausiques peut aussi diminuer le risque cardiovasculaire.

## **EST-CE QUE LE TRAITEMENT HORMONAL DE MENOPAUSE MODIFIE LE POIDS ET LA COMPOSITION CORPORELLE ?**

Une revue Cochrane publiée en 2000 rapporte qu'il n'y a pas de preuve pour un effet adverse des oestrogènes seuls ou du traitement combiné sur le poids et l'IMC (87). Il n'y a pas eu de recherche ultérieure qui puisse modifier cette conclusion.

Les effets du traitement oestrogénique de ménopause sur la composition corporelle varient avec pour la plupart des essais randomisés et contrôlés, un effet bénéfique sur l'adiposité centrale (88-91) mais pour quelques uns aucune réduction (92). Dans un sous groupe de femmes qui ont participé à l'essai randomisé oestrogènes plus progestatif de la Women's Health Initiative, et qui ont eu des mesures de la composition corporelle à l'inclusion et au bout de trois ans, le traitement combiné à trois ans a aidé à maintenir la masse maigre et à prévenir l'évolution vers une distribution de la graisse de type androïde (90). Cependant la taille de cet effet reste faible.

De manière globale, les effets des oestrogènes exogènes semblent plutôt favorables en terme de composition corporelle, la voie d'administration des oestrogènes pouvant avoir des effets différents mais de manière modeste (93,94). Les oestrogènes par voie orale sont associés à une augmentation significative mais faible de la masse grasse et à une diminution de la masse maigre alors que celle-ci ne change pas significativement avec l'estradiol par voie extra digestive (93,94). Aucune des voies d'administration ne semble modifier la masse grasse viscérale (93). L'effet différent entre voie orale et voie extra digestive peut être lié à des effets différents sur des facteurs de croissance et des substrats de l'oxydation. Les oestrogènes par voie orale mais pas par voie extra digestive sont associés à une diminution significative du taux d'insulin-like growth factor I circulant (IGF-1) (95-98). Ceci semble être associé au fait que l'estradiol par voie orale diminue la production hépatique d'IGF1 qui de ce fait augmente la production d'hormone de

croissance par un feedback négatif diminué (99). Des effets divergents sur la masse grasse ont été également observés avec le Raloxifène par voie orale et l'estradiol par voie extra digestive. Lors des traitements substitutifs d'hormone de croissance chez les femmes qui ont une insuffisance hypophysaire, le traitement par l'estradiol par voie extra digestive a été associé à une réduction de la masse grasse. Cet effet est atténué quand les femmes sont traitées par du Raloxifène (100). En dépit des faits divergents entre les oestrogènes par voie orale et extra digestive, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline est observée également avec le traitement combiné oestroprogestatif par voie orale (92) et les oestrogènes seuls par voie orale et combinés aux progestatifs peuvent diminuer l'incidence du diabète de type (101).

*En résumé, le traitement hormonal de ménopause n'est pas associé à une prise de poids ni à une augmentation de l'adiposité viscérale. Les études indiquent une réduction de la masse grasse avec les oestrogènes et le traitement combiné, une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une prévalence plus faible du diabète de type 2.*

## **STRATEGIES POUR PREVENIR OU PRENDRE EN CHARGE LA PRISE DE POIDS**

Les stratégies de prise en charge de la réduction pondérale chez les gens obèses incluent l'activité physique, un régime contrôlant l'apport calorique, les interventions pharmacologiques et la chirurgie bariatrique. Des traitements complémentaires et de types alternatifs comme l'acupuncture, le yoga, les suppléments de phytothérapie peuvent aussi aider à la perte de poids. Ces stratégies peuvent être utilisées seules ou en association pour avoir une efficacité plus importante.

### **L'activité physique**

L'activité physique a une relation inverse entre le poids, la circonférence abdominale de manière indépendante au vieillissement et aux changements du statut ménopausique (11). Ainsi les femmes qui sont actives au moment de la cinquantaine ont l'avantage d'aborder la ménopause avec un IMC plus faible, une masse grasse plus faible, plus de masse maigre et moins d'obésité centrale. Cependant l'activité physique ne peut pas permettre de prévenir entièrement la prise de poids associée à l'âge mais peut protéger contre le développement de l'obésité (14). Soixante

minutes par jour d'activité modérée sont essentielles pour maintenir un poids normal (102). Une unité d'augmentation d'activité physique diminue de 4 cm<sup>2</sup> la graisse intra abdominale (12). Il y a aussi un risque de perte musculaire et de masse osseuse lors de la perte de poids chez les femmes plus âgées. L'endurance préserve la masse maigre lors de la prise de poids (103).

### **Régime contrôlant l'apport calorique**

La restriction calorique seule peut permettre une perte de poids, une diminution de la graisse totale et viscérale de manière équivalente à l'exercice. Le fait de faire de l'exercice en plus avec une perte de poids de plus de 5 % peut réduire les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires comme les dyslipidémies, l'hypertension et le diabète (104).

Les régimes classiques sont définis comme procurant un apport calorique en dessous des besoins énergétiques mais au dessus de 800 kcal/jour<sup>105</sup>. Parmi ceux-ci, existent les régimes à faibles apports caloriques équilibrés, les régimes pauvres en graisses et en calories, les régimes apportant des graisses et des calories de manière modérée, les régimes pauvres en glucides et le régime méditerranéen. Un point important dans la perte de poids est l'observance du régime quelle que soit la composition particulière des nutriments. Un régime basé sur les préférences de la femme permet d'améliorer l'observance à long terme.

Idéalement tout régime de restriction calorique devrait conserver un apport suffisant de protéines avec un apport des graisses en dessous de 30 % de l'apport calorique total. Si un régime pauvre en hydrates de carbone est choisi, des graisses bénéfiques sont préférables de types mono- et poly-insaturées et des protéines (poissons, noix, légumes et volaille) doivent être privilégiées. Si un régime pauvre en graisses est choisi, l'augmentation d'hydrates de carbone favorables (poissons, légumes, grains) doit être préférée. Il a été suggéré que les régimes pauvres en hydrates de carbone seraient plus efficaces sur la perte de poids que les régimes pauvres en graisses. Cependant, la perte de poids à six mois et à deux ans est identique pour ces deux types de régimes (106).

### **Intervention pharmacologique**

Les traitements contre l'obésité sont des agents pharmacologiques qui permettent de réduire ou de contrôler le poids. Ces médicaments agissent en supprimant l'appétit et en augmentant la



satiété, augmentent le métabolisme basal et interfèrent avec l'absorption de certains nutriments de l'alimentation (107).

L'Orlistat, le Sibutramine et le Rimonabant ont été étudiés dans des essais d'un an ou plus. Le taux d'attrition atteint 30 à 40 % limitant la validité de ces études. Ces trois molécules anti-obésité ont permis de manière significative d'obtenir 5 à 10 % de perte de poids mais ont eu des effets différents sur les risques cardiovasculaires et en termes d'effets secondaires.

Actuellement, seul un traitement contre l'obésité l'Orlistat (inhibiteur de la lipase gastrointestinale) est actuellement approuvé pour une utilisation à long terme. La Sibutramine et le Rimonabant ont été retirés en raison d'effets secondaires sévères incluant respectivement : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et troubles psychiatriques sévères (108). Les produits de phytothérapie ont été utilisés comme suppléments pour aider à perdre du poids mais n'ont pas montré d'efficacité significative (109). La perte de poids liée à une intervention pharmacologique n'est pas entretenue quand le traitement est arrêté.

La Metformine, un médicament approuvé pour le traitement du diabète de type (110), est connue pour permettre une perte de poids d'1 à 2 kg sur une période d'un an. Bien que la Metformine ne soit pas associée à une perte de poids suffisante pour parler de médicament d'intervention pour la perte de poids (5%) c'est un choix très utile chez les gens en surcharge pondérale qui ont un diabète ou qui sont à haut risque de diabète (111).

### **Chirurgie bariatrique**

La chirurgie bariatrique est l'intervention clinique la plus coût efficace pour les sujets qui ont une obésité moyenne à sévère en comparaison avec les autres interventions non chirurgicales. Les techniques différentes incluent le bypass gastrique, la gastroplastie par bandelettes verticales, les bandelettes ajustables au niveau gastrique et la gastrectomie sous coelioscopie. Dans une revue systématique, des effets des options chirurgicales comparées aux options non chirurgicales, une différence significative est observée pour cinq des six essais randomisés et contrôlés. Dans deux études de cohortes qui ont rapportées les effets après deux ans, une perte de poids significative variant entre 16 et 28,6 % a été observée en comparaison avec le groupe non chirurgical dans lequel il y avait une prise de poids. En comparaison des différentes techniques chirurgicales, le bypass gastrique est la plus efficace. Il n'y a pas de différence statistique dans l'importance de la perte de poids et la qualité de vie entre la chirurgie par laparoscopie versus laparotomie (112).

## **Médecines et pratiques traditionnelles**

Plusieurs études du yoga chez les femmes à la cinquantaine et plus âgées ont montré une amélioration des paramètres métaboliques (113). La pratique à long terme du Hatha yoga est associée de manière linéaire avec la diminution de l'IMC (114). Une pratique intensive du yoga diminue la circonférence abdominale et améliore la qualité de vie chez des survivantes de cancer du sein en surcharge pondérale ou obèses (115). Le yoga améliore les taux d'adiponectine, des lipides et les facteurs de risque du syndrome métabolique chez les femmes obèses ménopausées. En conséquence, la pratique régulière du yoga semble être efficace pour prévenir les maladies cardiovasculaires associées à l'obésité (116).

Les médecines traditionnelles chinoises incluant les médecines à base d'herbes et l'acupuncture procurent des traitements alternatifs possibles. L'acupuncture est considérée comme induisant une perte de poids par effets neurovégétatifs et régulation des fonctions endocriniennes. L'acupuncture au laser semble avoir un effet thérapeutique efficace sur l'IMC et le poids (117).

Une revue de 1996 essais randomisés et contrôlés incluant 49 essais de médecines chinoises à base d'herbes, 44 essais d'acupuncture et 3 essais de traitements combinés a conclu que la médecine chinoise à base d'herbes et l'acupuncture étaient plus efficaces que le placebo où des modifications de comportement dans la réduction du poids. La médecine à base d'herbes chinoises et l'acupuncture auraient une efficacité équivalente aux médicaments contre l'obésité avec moins d'effets secondaires. Cependant ces conclusions sont limitées par la taille faible des échantillons et la qualité méthodologique faible des études (118).

En résumé, plusieurs modalités sont possibles pour aider à la perte de poids chez les femmes obèses. La modification du comportement comme les règles hygiéno-diététiques, l'activité physique et le yoga sont conseillés pour avoir des résultats à long terme. La chirurgie bariatrique est une chirurgie de l'obésité avec des résultats excellents en termes de perte de poids et de réduction de la morbidité associée au syndrome métabolique. L'utilisation de l'acupuncture et de la médecine chinoise à base d'herbes nécessite plus d'études. Aucun traitement efficace est sans effet secondaire n'est encore disponible pour aider à la perte de poids.

## CONCLUSIONS

L'obésité est un problème de santé publique étant donné que la surcharge pondérale concerne approximativement 20% de la population mondiale adulte (119). Il y a des arguments suffisants pour penser que l'âge et non la ménopause est un déterminant majeur de la prise de poids à la cinquantaine mais que les modifications hormonales au cours de la période périménopausique contribuent de manière importante à l'augmentation de la graisse abdominale centrale et de l'obésité abdominale. L'obésité abdominale n'est pas seulement associée avec les risques accrus d'accidents cardiovasculaires, de maladies métaboliques et de cancers mais aussi avec une dysfonction sexuelle et une qualité de vie en rapport avec la santé de plus mauvaise qualité.

Le contrôle du poids a un rôle essentiel pour la santé ultérieure des femmes ménopausées et doit être considéré tôt en période périménopausique afin de sauvegarder cette qualité de vie chez les femmes. La perte de poids par le régime et l'augmentation de l'activité physique a été montrée comme diminuant les symptômes de ménopause. Contrairement à une représentation répandue, le traitement hormonal de ménopause n'est pas associé à une prise de poids mais améliore l'accumulation de graisse abdominale en périménopause.

Le traitement hormonal est associé à un taux plus faible de diabète de type 2. De plus la réduction de la prise alimentaire et l'augmentation de l'activité et des interventions incluant l'acupuncture, la médecine chinoise à base d'herbes peuvent être bénéfiques. Cependant, comme le régime et la modification de l'activité physique, ces interventions nécessitent aussi une implication individuelle des femmes. Etant donné que la prise de poids à la ménopause est associée au développement de l'insulino-résistance, il y a un intérêt croissant pour l'utilisation de la Metformine pour améliorer ces modifications métaboliques et ainsi prévenir ou retarder la progression vers le diabète de type 2.

En résumé, la prise de poids associée à l'âge est un problème global socio démographique qui n'est pas la conséquence de la ménopause. En revanche l'augmentation de la graisse abdominale centrale semble être liée directement à la ménopause. Elle peut être prévenue par le traitement oestrogénique et peut-être l'utilisation de la Metformine.

## POINTS CLES

- La prise de poids est une préoccupation majeure pour les femmes à la cinquantaine,
- La prise de poids *per se* ne semble pas être liée aux modifications hormonales de la ménopause.
- La baisse des estrogènes à la ménopause favorise l'accumulation de graisse abdominale viscérale.
- D'autres facteurs qui peuvent contribuer à l'obésité chez les femmes incluent un niveau faible d'activité, une parité élevée, un niveau faible d'éducation, des antécédents familiaux d'obésité, l'utilisation de psychotropes et une chimiothérapie .
- En plus des effets physiques néfastes de l'obésité, l'excès de poids est un facteur de risque majeur pour des troubles psychologiques, une faible estime de soi , une dépression et des difficultés sexuelles.
- L'obésité est un facteur indépendant de symptômes vasomoteurs plus sévères.
- Les traitements par estrogènes seuls ou combinés avec un progestatif n'augmentent pas le poids et peuvent améliorer l'accumulation de graisse abdominale.
- Perdre du poids implique d'augmenter l'activité physique et un contrôle de l'ingestion de calories qui peut être favorisé par la chirurgie, des traitements médicaux et des approches non médicales.
- La metformine est un médicament utile pour des patientes sélectionnées en surpoids qui ont un diabète ou sont à haut risque de diabète.
- Le gage du succès du maintien de la perte de poids implique des modifications définitive du mode de vie.

*Conflicts d'intérêts.* Durant les deux années précédentes, le Professeur S. R. Davis a eu des relations financières avec Bayer-Schering Pharma, (membre d'advisory board et/ou consultant ou investigateur), Warner Chilcott, Biosante et Trimeul Pharmaceuticals. Le Professeur R. E. Nappi a des relations financières (conférence membre advisory board et/ou consultant) avec Bayer-Schering Pharma, Eli Lilly, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordiski, Pfizer ; Professeur P. Villaseca a des relations financières (membre d'un advisory board) avec GlaxoSmithKlein ; Professeur C. Castelo-Branco a eu des relations financières (conférence et/ou consultant ou investigateur) avec Pierre Fabre Labs, Merck Spain, Amgen et Isdin ; Docteur D. Shah a eu des relations financières (membre d'un advisory board) avec Elder Pharmaceuticals en Inde. Professeur M.A. Lumsden est actuellement un conseiller pour Abott Pharmaceuticals.

*Aucune source de financement.*

## Références

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, Nyrenes 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
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 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