

Memahami peningkatan berat badan saat menopause

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

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 Hurkisondas Hospital and Research Center, Mumbai, India; ⁷Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

kata kunci: menopause, obesitas, peningkatan berat badan, estrogen

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

ABSTRAK

Tujuan Membahas beberapa literatur yang berhubungan dengan pengaruh transisi menopause terhadap berat badan dan komposisi tubuh.

Metode Melakukan penelusuran literatur menggunakan *Medline* (Ovid, 1946–2012) dan *PubMed* (1966-2012) pada studi berbahasa Inggris dengan kata kunci pencarian: *menopause, midlife, hormone therapy* atau *estrogen* dikombinasikan dengan *obesity, body weight* atau *body composition*.

Hasil Walaupun berat badan tidak berhubungan dengan transisi menopause namun perubahan hormon saat menopause terkait dengan peningkatan lemak tubuh total dan lemak abdomen. Kelebihan berat badan pada usia paruh baya selain berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler dan metabolik juga mempengaruhi kualitas hidup serta fungsi seksual. Studi pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa kecenderungan akumulasi lemak abdomen sentral dapat diperbaiki dengan terapi estrogen. Sebagian besar studi menunjukkan penurunan massa lemak keseluruhan dihubungkan dengan terapi estrogen dan estrogen-progestin, perbaikan sensitivitas insulin dan penurunan diabetes tipe 2.

Kesimpulan Perubahan hormon selama masa perimenopause secara substansial berkontribusi terhadap peningkatan obesitas abdomen yang menyebabkan morbiditas fisik dan psikologis. Terdapat bukti kuat bahwa terapi estrogen membantu mencegah perubahan akibat menopause terhadap komposisi tubuh dan efek metabolik yang terkait. Diperlukan studi lebih jauh untuk mengidentifikasi manfaat metabolik terapi hormon saat menopause dalam rangka pengembangan rekomendasi klinis berbasis bukti.

PENDAHULUAN

Pada wanita usia 55–65 tahun peningkatan berat badan merupakan salah satu masalah kesehatan utama¹. Hal ini dapat dimengerti karena obesitas merupakan salah satu gangguan nutrisi yang paling sering dijumpai di dunia dengan prevalensi yang terus meningkat. Di seluruh dunia prevalensi obesitas berlipat ganda sejak 1980. Pada 2008 di negara maju dan berkembang 1,5 miliar orang dewasa berusia diatas 20 tahun mengalami *overweight* (indeks massa tubuh (IMT) 25–29,9 kg/m²). Dari angka tersebut lebih dari 200 juta laki-laki dan hampir 300 juta perempuan mengalami obesitas (IMT \geq 30 kg/m²)². Lebih jauh lagi angka obesitas meningkat signifikan di negara berkembang yang mengadopsi gaya hidup barat (penurunan aktivitas fisik dan konsumsi makanan murah padat

energi secara berlebihan). Peningkatan tajam *overweight* dan obesitas pada 20 tahun terakhir tergantung pada beberapa faktor dan hanya sebagian berhubungan dengan perubahan gaya hidup.

Efek merusak obesitas bermacam-macam meliputi peningkatan risiko kematian prematur hingga beberapa penyakit non-fatal dengan pengaruh buruk terhadap kualitas hidup. Obesitas merupakan faktor risiko utama pada diabetes mellitus, penyakit kardiovaskuler, penyakit jantung koroner, infark, stroke, dan hipertensi. Hubungan antara obesitas dan penyakit metabolik sangat kompleks. Dapat dijumpai orang yang sehat secara metabolik tetapi dengan fenotipe obese pada sekitar 9% laki-laki obese dan 16% perempuan obese³. Angka abnormalitas kardiometabolik yang lebih rendah pada individu obese yang sehat secara metabolik ini tidak dapat dijelaskan oleh komposisi diet ataupun tingkat aktivitas fisik. Hal ini menekankan pentingnya kontribusi genetik sebagai predisposisi terhadap komorbiditas obesitas⁴. Obesitas juga merupakan faktor risiko utama pada inkontinensia urin, demensia, kanker endometrium, payudara dan usus besar serta gangguan muskuloskeletal terutama osteoarthritis dan penyakit degeneratif sendi yang mengakibatkan kecacatan².

Obesitas mempunyai konsekuensi psikososial yang substansial. Depresi dan gejala depresif umum dijumpai di kalangan pasien obese. Dengan bertambahnya bukti literatur obesitas secara substansial mempengaruhi kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan (*health-related quality of life, HRQOL*)⁵⁻⁷. Hal ini mempengaruhi kompetensi fisik, penampilan, harga diri dan fungsi sosial. Tidak ada perbedaan jelas antara jenis kelamin dan etnis dalam aspek ini.

Secara umum obesitas lebih banyak didapatkan pada perempuan dibanding laki-laki. Beberapa penjelasan telah diajukan untuk menjelaskan perbedaan jenis kelamin ini namun belum didapatkan kesimpulan pasti. Fluktuasi kadar hormon seks pada beberapa tahap kehidupan reproduksi yaitu seperti menarche, kehamilan dan transisi menopause mungkin berperan terhadap ekspansi jaringan adiposa.

Transisi menopause dimulai dengan iregularitas menstruasi dan diakhiri dengan berhentinya siklus menstruasi. Sejumlah studi menunjukkan bahwa transisi menopause berhubungan dengan perubahan dalam komposisi tubuh, deposit lemak abdomen dan kesehatan secara umum, oleh karena itu penting diperiksa perubahan faktor risiko ini selama transisi menopause. Ulasan ini merangkum dan membahas kontribusi transisi menopause terhadap obesitas pada perempuan.

APAKAH PENINGKATAN BERAT BADAN SAAT USIA PARUH BAYA MERUPAKAN KONSEKUENSI MENOPAUSE ATAU PENUAAN?

Studi dengan fokus pada pertanyaan apakah peningkatan berat badan saat usia paruh baya merupakan konsekuensi penuaan atau akibat perubahan hormon yang terjadi dalam kaitannya dengan menopause menyimpulkan bahwa peningkatan berat badan yang stabil yaitu sekitar 0,5 kg per tahun lebih banyak diakibatkan oleh proses penuaan daripada karena menopause⁸⁻¹⁰. Studi tersebut meliputi perbandingan *cross-sectional* berat badan pada perempuan dengan usia kronologis serupa tetapi berbeda status menopause (premenopause, perimenopause, dan pascamenopause) dan studi longitudinal mengenai perubahan berat badan dan pengaruh menopause serta hormon. Selain itu faktor etnis dan aktivitas fisik adalah penting karena mempunyai pengaruh terhadap obesitas dan distribusi lemak¹¹⁻¹³.

Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) melibatkan lima kelompok etnis di AS yaitu Kaukasoid, Afrika-Amerika, Hispanik, Cina, dan Jepang¹⁴. Dalam survei terhadap 16.000 partisipan tidak ada perbedaan IMT antara perempuan premenopause dan postmenopause yang disesuaikan dengan usia dan kovarian lain¹⁵. Hasil ini sesuai dengan studi *cross-sectional* mengenai penggunaan energi, komposisi tubuh dan status menopause yang dilakukan sebagai bagian dari SWAN dengan mempertimbangkan pengaruh etnisitas. Disimpulkan bahwa median berat badan perempuan Cina pada pre dan awal pascamenopause tidak berbeda secara statistik dibandingkan dengan perempuan perimenopase lanjut dan pascamenopause¹⁶. Median berat badan perempuan kulit putih dalam studi lebih besar secara signifikan dibandingkan perempuan Cina dan tidak berbeda dalam hal status menopause. Rerata peningkatan berat badan selama 3 tahun dalam kohort SWAN secara keseluruhan adalah 2,1 kg dan tidak berkorelasi dengan status menopause⁸.

Sebagai kesimpulan peningkatan berat badan tidak dipengaruhi oleh perubahan hormon saat menopause.

EFEK HILANGNYA PRODUKSI HORMON OVARIUM TERHADAP BERAT BADAN DAN KOMPOSISI TUBUH

Temuan pada model binatang

Studi pada model hewan menunjukkan bahwa perubahan hormon saat menopause berkontribusi terhadap perubahan komposisi tubuh dan distribusi lemak. Studi pada tikus menunjukkan bahwa hilangnya fungsi ovarium menyebabkan terjadinya peningkatan massa jaringan adiposa yang tidak dipengaruhi diet dan kondisi patologis metabolik⁹. Beberapa studi menunjukkan bahwa oophorektomi mengakibatkan obesitas pada tikus^{17,18}. Tikus yang mengalami oophorektomi menunjukkan penurunan penggunaan energi tanpa adanya perubahan dalam asupan energi, yang mengakibatkan terjadinya hipertrofi adiposit, inflamasi jaringan adiposa dan terbentuknya *fatty liver*¹⁷. Pemberian suplemen 17 β -estradiol pada tikus yang mengalami oophorektomi mengakibatkan tidak terjadi steatosis hepatis dan resistensi insulin¹⁸. Dalam model ini suplemen estradiol juga protektif terhadap hipertrofi adiposit, stres oksidatif dan inflamasi jaringan adiposa¹⁸. Akumulasi lemak sentral merupakan konsekuensi defisiensi estrogen yang didukung oleh studi mengenai tikus *aromatase gene knock-out* (ArKO) yang tidak dapat mensintesis estrogen endogen. Tikus ArKO betina menunjukkan obesitas sejak usia 3 bulan yang ditandai dengan peningkatan lapisan lemak gonad dan infra renalis¹⁹. Adiposa yang meningkat ini tidak semata disebabkan oleh hiperfagia atau penurunan penggunaan energi saat istirahat akan tetapi, seperti pada tikus yang mengalami oophorektomi, juga dikaitkan dengan penurunan penggunaan energi akibat penurunan aktivitas fisik²⁰. Studi terhadap tikus betina dengan delesi total reseptor estrogen- α (ER α) (ER α -knock-out) juga menghasilkan temuan yang serupa²¹. Penggantian estradiol pada tikus ArKO betina terutama berakibat pada penurunan volume adiposit dengan sedikit perubahan dalam faktor yang mengendalikan sintesis asam lemak adiposit *de novo*. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan pemakaian lemak dalam sirkulasi merupakan mekanisme utama regulasi akumulasi lemak oleh estradiol¹⁹.

Selain defisiensi estrogen yang berhubungan dengan penurunan penggunaan energi, juga terdapat bukti dari model hewan bahwa estrogen penting dalam pengaturan perilaku makan dan ukuran makanan²¹. Estrogen mungkin mempunyai pengaruh langsung melalui ER α atau bekerja secara tidak langsung untuk mengurangi peptida orexigenik dan menurunkan asupan makanan, sebagaimana diulas secara detil oleh Brown dan Clegg²¹.

Apabila dirangkum, data dari model hewan menunjukkan bahwa hilangnya estrogen mempermudah terjadinya akumulasi lemak, dan studi pada binatang menunjukkan bahwa hal ini dapat diperbaiki oleh terapi estrogen.

Temuan pada studi manusia

Prevalensi obesitas abdominal hampir dua kali lipat obesitas umum, di AS pada 2008 didapatkan sebesar 65,5% pada perempuan berusia 40–59 tahun dan 73,8% pada wanita berusia 60 tahun atau lebih²². Telah ditunjukkan bahwa IMT, bukan status menopause, yang menentukan adipositas sentral pada perempuan paska menopause. Namun terdapat bukti substansial bahwa perimenopause berhubungan dengan peningkatan massa lemak yang lebih cepat dan redistribusi lemak ke abdomen, menghasilkan transisi distribusi lemak pola ginoid ke android dan peningkatan lemak tubuh total¹¹. Studi yang menggunakan sejumlah modalitas radiologis menunjukkan bahwa perempuan paskamenopause mempunyai jumlah lemak intra abdominal yang lebih banyak dibandingkan dengan perempuan premenopause^{23,24}. Lingkar pinggang menggambarkan depo jaringan adiposa subkutan dan viseral dan berkorelasi dengan risiko penyakit kardiovaskuler. Pada perempuan hal ini juga berhubungan dengan dislipidemia²⁵. Rasio *waist-to-hip* (WHR) merupakan indikator lain terhadap akumulasi lemak visceral yang dapat diketahui dengan pemindaian CT²⁶.

Lemak abdominal dapat dianggap sebagai organ endokrin karena kemampuannya untuk mensekresi adipokin dan substansi lain yang berhubungan dengan penyakit metabolik seperti resistensi insulin, diabetes tipe 2 dan sindroma metabolik²⁷. Penuaan dan transisi menopause berhubungan dengan perubahan metabolisme jaringan adiposa yang berkontribusi terhadap akumulasi lemak tubuh setelah menopause²⁸.

Perubahan petanda inflamasi dan adipokin berkorelasi kuat dengan peningkatan adiposa visceral saat menopause²⁹. Protein pembawa, *serum sex hormone binding globulin* (SHBG), merupakan petanda independen kuat untuk resistensi insulin³⁰⁻³² dan risiko diabetes tipe 2³³ dan makin sering diimplikasikan dalam patogenesis diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler³³⁻³⁵. Kadar SHBG pada perempuan paskamenopause berkorelasi negatif terhadap penyimpangan lemak visceral^{26,36} dan profil adipokin³⁷. Yang terpenting hubungan antara SHBG dan resistensi insulin pada perempuan paskamenopause bersifat independen terhadap estrogen maupun androgen endogen³⁸. Lingkar pinggang yang besar, mengindikasikan akumulasi lemak abdomen sentral berlebihan, dan kadar SHBG rendah merupakan prediktor independen terhadap risiko penyakit metabolik pada perempuan paskamenopause.

Perubahan signifikan lingkar pinggang dalam kaitannya terhadap siklus menstruasi terakhir³⁹ dan peningkatan signifikan lemak abdominal sentral telah dilaporkan dalam studi longitudinal terhadap perempuan Kaukasoid dan Asia^{40,41}. Peningkatan signifikan massa lemak total, persentase massa lemak, massa lemak tubuh dan lemak visceral tampak pada perempuan premenopause non-obese yang diikuti selama beberapa tahun⁴⁰. Perempuan perimenopause atau paskamenopause pada tahun ketiga *follow-up* menunjukkan peningkatan signifikan lemak visceral ($p < 0,01$) dibandingkan dengan nilai awal. Lingkar pinggang dan massa lemak (diukur dengan impedansi bio elektrik) juga meningkat dalam hubungannya dengan siklus menstruasi terakhir⁴². Perubahan ini terjadi serupa pada perempuan Afrika-Amerika maupun Kaukasoid.

Di Asia kelompok etnis tertentu menunjukkan kadar resistensi insulin yang berbeda, dan etnisitas memodifikasi hubungan antara resistensi insulin dan diabetes tipe 2 yang terkait dengan peningkatan adiposa sentral^{43,44} dan kemungkinan penurunan aktivitas⁴³. Perempuan India mempunyai peningkatan risiko diabetes tipe 2 yang signifikan tapi pengaruh menopause terhadap risiko itu belum jelas. Studi mengenai transisi menopause dan perubahan dalam komposisi tubuh pada perempuan Cina menunjukkan bahwa menopause mempunyai efek independen terhadap peningkatan massa lemak dan peningkatan adiposa sentral⁴¹.

Konsisten dengan pernyataan bahwa peningkatan berat badan terutama dipengaruhi oleh umur, bukan menopause, literatur yang dipublikasikan tidak mendukung efek menyimpang *premature ovarian failure* (POF) spontan terhadap berat badan dan secara umum perempuan dengan POF cenderung menjadi lebih langsing⁴⁵. Data mengenai distribusi lemak pada perempuan dengan POF spontan masih kurang. Obesitas sentral dijumpai pada perempuan dengan POF akibat sindroma Turner. Komposisi antropometrik yang berbeda pada perempuan dengan sindroma Turner dihubungkan dengan IMT dan WHR yang lebih tinggi, peningkatan massa lemak, adiposa sentral dan adiposa hepar bila dibandingkan dengan control adalah normal⁴⁶. Meski demikian penderita sindroma Turner menunjukkan perbedaan pola metabolik dibandingkan menopause alamiah yaitu seringkali mempunyai toleransi glukosa abnormal dan trigliserida tinggi akan tetapi dengan penurunan sekresi insulin dan bukan hiperinsulinemia seperti yang diperkirakan. Peneliti berspekulasi bahwa terdapat gangguan fungsi sel- β , secara hipotetik akibat keterlibatan gen kromosom-X yang masih belum diketahui⁴⁷.

FAKTOR LAIN YANG MEMPENGARUHI PENINGKATAN BERAT BADAN SAAT PARUH BAYA

Obesitas secara substansial dipengaruhi oleh faktor genetik, demografi, sosial dan perilaku. Secara global obesitas pada perempuan berhubungan terbalik dengan pendidikan rendah dan urbanisasi^{48,49}. Faktor lain yang telah ditemukan memprediksi obesitas pada perempuan disebabkan aktivitas yang sedikit, paritas, riwayat keluarga obesitas dan pernikahan pada umur muda⁴⁸. Meskipun obesitas dikaitkan dengan asupan makan dan aktivitas, terdapat bukti yang makin menguat bahwa terganggunya ritme sirkadian dan waktu asupan makan seperti pada kerja *shift* dan kurangnya tidur dapat berkontribusi terhadap peningkatan berat badan⁵⁰. Meskipun sepertinya faktor tidak makan pagi, frekuensi makan harian, kudapan, makan tidak teratur, makan di luar rumah, konsumsi makanan cepat saji, asupan makanan *take-away*, konsumsi porsi makan besar dan makan hingga kenyang mungkin mengakibatkan obesitas, literatur mengenai aspek tersebut masih belum konklusif akibat kesenjangan metodologis antar studi^{51,52}.

Obesitas dihubungkan dengan distres psikologis dan harga diri rendah dan terdapat bukti bahwa obesitas memprediksi perkembangan depresi. Faktor intrapersonal dan kontekstual dapat mempengaruhi hubungan antara obesitas dan depresi akibat berbagai persepsi bentuk tubuh yang dipengaruhi budaya. Lebih jauh lagi spektrum depresi dapat meningkatkan asupan makanan dan menurunkan aktivitas fisik⁵³ sehingga perempuan yang mengalami depresi cenderung mengalami kenaikan berat badan⁵⁴. Sebagian besar studi berbasis populasi melaporkan hubungan antara obesitas dan depresi⁵⁵ dan hubungan dua arah didapatkan pada perempuan dengan depresi dan diabetes tipe 2⁵⁶. Perimenopause dihubungkan dengan meningkatnya kerentanan terhadap depresi dengan risiko yang meningkat sejak awal hingga akhir perimenopause dan menurun selama paskamenopause⁵⁷. Peningkatan berat badan dan IMT telah dihubungkan dengan kecemasan dan depresi dan rendahnya kepuasan hidup selama transisi menopause^{58,59}.

Berbagai obat psikotropika juga dihubungkan dengan peningkatan berat badan dengan konsekuensi metabolik negatif. Antidepresan generasi kedua merupakan obat utama dalam manajemen depresi mayor. Obat ini meliputi *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI), dan obat lain yang bekerja secara selektif terhadap neurotransmitter. Beberapa SSRI dan SNRI dihubungkan dengan peningkatan berat badan. Obat psikotropika lain yang umum digunakan dan dihubungkan dengan peningkatan berat badan meliputi clozapine, imipramine, dan amitriptilin⁶⁰. Obat-obat ini meningkatkan *sterol regulatory element-binding protein* yang terlibat dalam biosintesis kolesterol seluler dan asam lemak⁶⁰. Sebagai perbandingan, antidepresan yang secara umum tidak berhubungan dengan peningkatan berat badan, ziprasidone dan bupropion, mempunyai sedikit efek terhadap protein ini⁶⁰.

Banyak studi membuktikan bahwa peningkatan berat badan umum dijumpai selama kemoterapi. Terdapat konsistensi dalam perubahan signifikan komposisi tubuh dengan peningkatan lemak tubuh total dan adiposa abdominal dan viseral, sedangkan *lean mass* tetap atau sedikit turun⁶¹. Perubahan ini tidak berkaitan dengan perubahan penggunaan energi saat istirahat⁶¹. Penurunan penggunaan energi, bukan peningkatan asupan makan, tampaknya berkontribusi terhadap peningkatan berat badan⁶¹. Perempuan yang mengalami kegagalan ovarium selama terapi

menunjukkan peningkatan berat badan yang lebih banyak dibandingkan premenopause⁶², dengan peningkatan lebih besar pada lemak tubuh⁶³.

APAKAH OBESITAS ATAU PENINGKATAN BERAT BADAN MENGUBAH TRANSISI MENOPAUSE?

Saat menganalisis peningkatan berat badan selama transisi menopause terdapat dua pertimbangan penting yaitu pertama, efek berat badan selama perjalanan transisi termasuk efek terhadap usia menopause alamiah (*age at natural menopause*, ANM) dan yang kedua adalah efeknya terhadap gejala menopause.

Berat badan berlebih dan usia menopause alamiah

Telah diketahui bahwa obesitas berhubungan dengan perubahan panjang siklus menstruasi dan pola hormon pada perempuan premenopause, dengan siklus yang lebih panjang akibat memanjangnya fase folikuler. Angka peningkatan IMT premenopause dan penurunan berat badan episodik premenopause lebih dari 5 kg dihubungkan secara independen dengan ANM yang lebih tua⁶⁴. ANM lebih tua juga dihubungkan dengan tidak merokok, berat badan dewasa lebih tinggi, IMT lebih tinggi, konsumsi alkohol lebih banyak, olahraga teratur dan tidak vegetarian⁶⁵. Sebagai perbandingan, merokok dan diabetes tipe 2 premenopause menyebabkan ANM lebih muda.

Studi longitudinal mengindikasikan bahwa makin tinggi IMT, makin tua ANM⁶⁶. Dalam Penn Ovarian Aging Study, terdapat hubungan positif antara IMT dan peluang transisi dari pre ke perimenopause tapi tidak dari peri ke paskamenopause⁶⁷.

ANM juga dipengaruhi oleh faktor genetik. Terdapat beberapa kemungkinan jalur dan regio genomik yang dihubungkan dengan ANM. Namun demikian temuan tersebut belum konklusif. Bahwa obesitas dipengaruhi genetik sudah diketahui. Enzim yang terlibat dalam produksi steroid yaitu aromatase dan 17 β -hidroksisteroid dehidrogenase (HSD) tipe I dapat memberikan pengaruh terhadap kadar estradiol selama transisi menopause terutama pada perempuan dengan obesitas. Penurunan estradiol lebih cepat pada perempuan non obese⁶⁸. Pada perempuan obese beberapa

variasi gen aromatase dan gen 17 β -HSD tipe 1 berakibat pada perbedaan alur estradiol selama siklus menstruasi terakhir dan perbedaan kadar estradiol paskamenopause⁶⁸. Dengan demikian faktor genetik dapat menghubungkan ANM dan IMT.

Dapat disimpulkan, terdapat potensi hubungan sirkuler antara adipositas dan menopause. Terdapat efek substansial obesitas dan adipositas terhadap tingkat perubahan hormonal selama transisi. Akan tetapi terdapat faktor lain selain IMT yang mempengaruhi ANM yang mungkin lebih relevan yaitu predisposisi genetik, perkembangan intrauterin dan patologi ovarium subklinis.

Efek peningkatan berat badan selama transisi menopause terhadap gejala menopause

Prevalensi dan keparahan gejala menopause tergantung beberapa faktor, tidak hanya perubahan hormonal akibat transisi tetapi juga faktor psikososial. Selama transisi menopause dengan meningkatnya berat badan meningkat pula gejala menopause. Obesitas merupakan risiko independen terhadap gejala menopause yang lebih berat⁶⁹⁻⁷¹.

Obesitas dan osteoporosis menopause

Perempuan obese cenderung mengalami osteoporosis pada tingkat yang lebih rendah dibandingkan perempuan non-obese selama transisi menopause⁷². Namun hubungan antara osteoporosis, risiko fraktur dan IMT berlebihan adalah sangat kompleks. IMT rendah diasosiasikan dengan osteoporosis dan perempuan dengan obesitas jangka panjang mempunyai risiko lebih rendah untuk osteoporosis dan fraktur⁷³. Pandangan ini belakangan ditentang oleh hasil dari *Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women*⁷⁴. Studi ini melibatkan 60.393 perempuan berusia 55 tahun ke atas dari sepuluh negara dan menilai karakteristik pasien, riwayat fraktur, faktor risiko fraktur, dan obat anti osteoporosis. Menggunakan fraktur sebagai *endpoint*, risiko fraktur pergelangan kaki dan tungkai atas lebih tinggi pada perempuan obese, sedangkan risiko fraktur pergelangan tangan lebih rendah. Pada populasi ini, kondisi komorbid yang dilaporkan cukup tinggi termasuk asma, emfisema, diabetes tipe 1 dan lebih banyak pada perempuan obese dengan riwayat fraktur. Data ini secara jelas menunjukkan bahwa obesitas tidak protektif terhadap fraktur pada perempuan paskamenopause⁷⁴.

Pengaruh peningkatan berat badan terhadap keadaan psikoseksual saat menopause

Selain peningkatan risiko terhadap berbagai penyakit kronik perempuan *overweight* dapat mengalami konsekuensi psikososial dengan pengaruh signifikan terhadap harga diri dan keadaan umum⁷⁵.

Ulasan terhadap delapan studi yang memeriksa HRQOL pada perempuan berusia 55 tahun ke atas menyimpulkan bahwa perempuan paskamenopause dg obesitas mempunyai HRQOL yang lebih rendah dalam hal fungsi fisik, energi, dan vitalitas dibandingkan perempuan dengan berat badan normal⁷⁶. Dengan bukti bahwa gangguan *mood* merupakan salah satu kondisi komorbid penting dari disfungsi seksual pada perempuan paskamenopause dapat difahami bahwa peningkatan berat badan dan obesitas saat menopause menjadi faktor risiko untuk fungsi seksual yang buruk. Tidak banyak yang diketahui mengenai pengaruh spesifik berat badan terhadap fungsi seksual saat menopause sebagai konsekuensi efek domino gejala menopause yang lain terutama gejala psikologis. Hilangnya kebugaran dan peningkatan berat badan bukan merupakan faktor utama yang mempengaruhi intensitas gangguan seksual perempuan menopause⁷⁷. Pada perempuan peri dan paskamenopause dengan inkontinensia urine peningkatan IMT di awal menopause menggambarkan risiko tidak hanya untuk inkontinensia urin tetapi juga untuk disfungsi seksual. Gairah, orgasme, lubrikasi, dan kepuasan berkorelasi terbalik dengan IMT⁷⁸.

Pada perempuan paskamenopause dengan obesitas, persentase perempuan dengan gangguan seksual paling tinggi pada mereka dengan obesitas abdominal⁷⁹. Keadaan seksual dipengaruhi oleh resistensi insulin dan sindroma metabolik⁸⁰ dimana disfungsi seksual lebih banyak dijumpai pada perempuan paskamenopause dengan sindroma metabolik dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat⁸¹. Konferensi Konsensus Princeton yang ketiga melaporkan bahwa perempuan dengan sindroma metabolik atau obesitas mengalami disfungsi seksual lebih sering dibandingkan mereka yang tidak, dan terapi sindroma metabolik atau obesitas dapat memperbaiki fungsi seksual⁸². Meskipun faktor risiko kardiometabolik, diabetes dan penyakit jantung koroner dihubungkan dengan peningkatan disfungsi seksual pada perempuan, tidak ada data yang menunjukkan bahwa

disfungsi seksual merupakan prediktor terjadinya kelainan kardiovaskuler sebagaimana telah terbukti pada laki-laki⁸².

Sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara kesehatan seksual perempuan dan faktor risiko vaskuler.

Penurunan berat badan dan perbaikan gejala menopause

Penurunan berat badan, IMT dan lingkar perut telah diasosiasikan dengan penurunan gejala vasomotor pada perempuan *overweight* dan obese⁸³. Kombinasi modifikasi diet dan olahraga juga mempunyai efek positif yang lebih besar terhadap HRQOL dan kesehatan psikologis dibandingkan dengan olahraga atau diet saja⁸⁴. Penurunan berat badan, kebugaran aerobik dan faktor psikososial dapat memediasi beberapa efek intervensi ini terhadap HRQOL⁸⁴. Penurunan berat badan pada perempuan *overweight* dan obese memperbaiki keadaan psikologis, HRQOL, harga diri dan perilaku kesehatan^{85,86}. Selain itu penurunan berat badan dengan diet dan olahraga menunjukkan efek positif terhadap resistensi insulin pada perempuan paskamenopause, yang bersama dengan penurunan gejala menopause berpotensi menurunkan risiko kardiovaskuler.

APAKAH TERAPI HORMON MENOPAUSE MEMPENGARUHI BERAT BADAN DAN KOMPOSISI TUBUH?

Review Cochrane yang dipublikasikan pada 2000 melaporkan tidak ada bukti penyimpangan efek terapi estrogen atau estrogen-progestin terhadap berat badan atau IMT⁸⁷. Tidak ada penelitian lebih lanjut yang menentang kesimpulan ini.

Efek terapi estrogen pada perempuan paskamenopause terhadap komposisi tubuh bervariasi, dengan sebagian besar uji acak terkendali menunjukkan penurunan adipositas sentral⁸⁸⁻⁹¹ dan beberapa tidak⁹². Dalam sub sampel perempuan yang berpartisipasi dalam *Women's Health Initiative Estrogen plus Progestin (EPT) study* dengan pengukuran komposisi tubuh saat *baseline* dan tahun ketiga, intervensi EPT 3 tahun secara signifikan membantu mempertahankan *lean body mass* dan mencegah perubahan ke arah distribusi lemak android⁹⁰.

Meski secara keseluruhan efek estrogen eksogen tampaknya baik dalam hal komposisi tubuh, alur penghantaran estrogen mempunyai efek berbeda yang kurang begitu jelas^{93,94}. Estrogen oral telah dihubungkan dengan peningkatan kecil namun signifikan dari massa lemak dan penurunan *lean mass*, sedangkan keduanya tidak berubah signifikan dengan estradiol transdermal^{93,94}. Tidak ada alur yang mengubah massa lemak viseral⁹³. Perbedaan efek terapi estrogen oral dan transdermal kemungkinan berhubungan dengan perbedaan efek estrogen oral dan transdermal terhadap faktor pertumbuhan dan oksidasi substrat. Estrogen oral, bukan estrogen transdermal, dihubungkan dengan penurunan signifikan *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) dalam sirkulasi⁹⁵⁻⁹⁸. Hal ini sebagai akibat estrogen oral mengganggu produksi IGF-1 di hepar, yang kemudian menyebabkan peningkatan sekresi hormon pertumbuhan melalui berkurangnya inhibisi umpan balik⁹⁹. Efek divergen terhadap massa lemak juga tampak pada raloxifene oral dan estradiol transdermal. Pada perempuan dengan *growth hormone-replaced hypopituitary* terapi estradiol transdermal dihubungkan dengan penurunan massa lemak. Efek ini melemah jika mendapat pengobatan dengan raloxifene¹⁰⁰.

Di samping efek divergen estrogen oral dan transdermal seperti disebutkan di atas, perbaikan sensitivitas insulin tampak dengan EPT oral⁹², dimana estrogen maupun EPT oral mengurangi insiden diabetes tipe 2¹⁰¹.

Sebagai ringkasan, terapi hormon menopause tidak berhubungan dengan peningkatan berat badan atau peningkatan adiposa viseral. Sebagian besar studi mengindikasikan penurunan massa lemak keseluruhan dengan terapi estrogen dan estrogen-progestin, perbaikan sensitivitas insulin dan penurunan angka kejadian diabetes tipe 2.

STRATEGI UNTUK MENCEGAH/MENGATUR PENINGKATAN BERAT BADAN

Strategi penurunan berat badan pada individu dengan obesitas meliputi aktivitas fisik, diet dengan pengendalian kalori, farmakoterapi atau pembedahan bariatrik. Terapi komplementer atau alternatif seperti akupunktur, yoga, dan suplemen herbal juga dapat membantu menurunkan berat badan. Strategi ini dapat digunakan sendiri sendiri atau secara kombinasi untuk efek yang lebih besar.

Aktivitas fisik

Aktivitas fisik mempunyai hubungan terbalik dengan berat badan dan lingkar pinggang, independen terhadap penuaan dan perubahan status menopause¹¹. Oleh karena itu perempuan paruh baya aktif mempunyai keuntungan karena mereka memasuki masa menopause dengan IMT yang lebih rendah, massa lemak yang lebih rendah, *lean mass* yang lebih besar dan obesitas sentral yang lebih sedikit. Meskipun aktivitas fisik tidak secara keseluruhan mencegah peningkatan berat badan akibat usia, hal ini dapat memproteksi terjadinya obesitas¹⁴. Aktivitas intensitas sedang enam puluh menit per.hari cukup untuk mempertahankan berat normal¹⁰². Kenaikan satu unit dalam skor aktivitas fisik menurunkan 4 cm² lemak intra abdominal¹². Pada wanita yang lebih tua hilangnya massa otot dan tulang dapat terjadi bersamaan dengan penurunan berat badan. Olahraga resisten menunjukkan terjaganya *lean mass* selama penurunan berat badan¹⁰³.

Diet terkontrol kalori

Pembatasan kalori saja dapat menurunkan berat badan, lemak tubuh total dan viseral, serupa dengan olahraga. Penambahan olahraga, dengan penurunan berat badan lebih dari 5%, dapat menurunkan faktor risiko untuk penyakit kardiovaskuler seperti dislipidemia, hipertensi dan diabetes melitus¹⁰⁴.

Diet konvensional didefinisikan sebagai diet dengan kalori di bawah kebutuhan energi tetapi di atas 800 kkal/hari¹⁰⁵. Pilihan meliputi diet rendah kalori seimbang, diet rendah kalori rendah lemak, diet rendah kalori sedang lemak, diet rendah karbohidrat dan diet Mediterania. Determinan penting penurunan berat badan adalah kepatuhan diet, bagaimanapun komposisi makronutrientnya. Diet berdasarkan selera pasien dapat memperbaiki kepatuhan jangka panjang.

Idealnya, diet restriksi kalori apapun akan berakibat hilangnya protein sesedikit mungkin, menjaga kalori lemak di bawah 30% dari asupan kalori total. Jika diet rendah karbohidrat dipilih, pilihan sehat untuk lemak (*mono* dan *polyunsaturated*) dan protein (ikan, kacang, *legume*, dan unggas) harus ditingkatkan. Jika diet rendah lemak dipilih, peningkatan karbohidrat sehat (ikan, sayur, gandum utuh) harus dilakukan. Telah ditunjukkan bahwa karbohidrat rendah lebih efektif untuk penurunan berat badan daripada diet rendah lemak. Namun penurunan berat badan saat 6 bulan dan

2 tahun menunjukkan kesamaan untuk diet dengan kandungan makronutrien karbohidrat dan lemak yang berbeda¹⁰⁶.

Farmakoterapi

Obat antiobesitas merupakan agen farmakologis yang mengurangi atau mengendalikan berat badan. Obat ini bekerja dengan menekan nafsu makan dan meningkatkan rasa kenyang, meningkatkan metabolisme tubuh dan mempengaruhi kemampuan tubuh untuk mengabsorpsi nutrisi spesifik dalam makanan¹⁰⁷.

Orlistat, sibutramine dan rimonabant telah diteliti dalam uji 1 tahun dan lebih lama. Angka penurunan berkisar 30–40% dengan validitas studi yang terbatas. Ketiga obat anti obesitas secara signifikan mencapai 5–10% penurunan berat badan dan mempunyai efek berbeda terhadap risiko kardiovaskuler.

Saat ini hanya satu obat anti obesitas yaitu orlistat (inhibitor lipase gastrointestinal) yang disetujui untuk penggunaan jangka panjang. Sibutramine dan rimonabant telah dilarang digunakan akibat efek samping yang ditimbulkan termasuk infark miokard, stroke dan gangguan psikiatrik serius¹⁰⁸. Produk herbal telah digunakan sebagai suplemen untuk membantu penurunan berat badan tetapi tidak terbukti efektif¹⁰⁹. Penurunan berat badan dengan intervensi farmakologis tidak dapat dipertahankan jika terapi dihentikan.

Metformin, obat yang disetujui untuk pengobatan diabetes melitus¹¹⁰, telah diketahui menghasilkan penurunan berat badan 1–2 kg selama periode 12 bulan. Meskipun metformin tidak menghasilkan cukup banyak penurunan (5%) untuk dikualifikasikan sebagai ‘obat penurun berat badan’, obat ini merupakan pilihan berguna untuk individu *overweight* yang mempunyai diabetes atau berisiko tinggi untuk diabetes¹¹¹.

Pembedahan bariatrik

Pembedahan bariatrik adalah intervensi klinis dan *cost-effective* untuk obesitas sedang dan berat dibandingkan dengan intervensi non-bedah lain. Prosedur bedah yang berbeda meliputi pintas gastrik, gastroplasti *vertical band*, *adjustable gastric banding*, dan gastrektomi *sleeve* laparoskopik. Dalam suatu ulasan sistematis mengenai efek pilihan bedah dan non bedah, perbedaan yang bermakna secara statistik tampak pada lima di antara enam uji acak terkendali. Dalam dua studi kohort yang melaporkan hasil pada 2 tahun, penurunan berat badan signifikan bervariasi antara 16 dan 28,6% dibandingkan dengan kelompok non-bedah di mana terdapat peningkatan berat badan. Dalam perbandingan prosedur bedah, pintas gastrik ditemukan lebih efektif dibanding gastroplasti *vertical band*. Tidak ada perbedaan signifikan besar penurunan dan kualitas hidup antara operasi terbuka versus laparoskopik¹¹².

Praktik dan pengobatan tradisional

Beberapa studi mengenai yoga pada paruh baya dan lansia menunjukkan perbaikan parameter metabolik¹¹³. Praktik yoga Hatha jangka panjang berhubungan linier dengan penurunan IMT¹¹⁴. Intervensi yoga intensif membantu mengurangi lingkar pinggang dan memperbaiki kualitas hidup pada *survivor* kanker *overweight* dan obese¹¹⁵. Yoga memperbaiki kadar adiponektin, lipid serum, dan faktor risiko sindroma metabolik pada perempuan paskamenopause dengan obesitas. Praktik yoga rutin dapat efektif dalam mencegah penyakit kardiovaskuler yang disebabkan oleh obesitas¹¹⁶.

Efektivitas dan keamanan pengobatan tradisional Cina, termasuk *Chinese Herbal Medicine* (CHM) dan akupunktur dapat memberikan alternatif terapi. Akupunktur diyakini menginduksi penurunan berat badan melalui efek regulasi terhadap fungsi saraf dan endokrin. Akupunktur laser telah menunjukkan efek terapeutik terhadap IMT dan berat badan¹¹⁷.

Suatu ulasan terhadap 96 uji acak terkendali terdiri dari 49 uji CHM, 44 uji akupunktur dan tiga uji terapi kombinasi menunjukkan bahwa CHM dan akupunktur lebih efektif dibandingkan plasebo atau modifikasi gaya hidup dalam mengurangi berat badan. CHM dan akupunktur mempunyai

efikasi yang serupa dengan obat anti-obesitas tapi dengan efek samping lebih sedikit. Namun, kesimpulan ini terbatas karena kecilnya ukuran sampel dan rendahnya kualitas metodologi¹¹⁸.

Sebagai ringkasan, berbagai modalitas tersedia untuk penurunan berat badan pada obesitas. Perubahan gaya hidup seperti diet sehat, aktivitas fisik dan yoga direkomendasikan untuk hasil jangka panjang. Pembedahan bariatrik disetujui sebagai pembedahan obesitas dengan hasil baik untuk penurunan berat badan dan berkurangnya morbiditas akibat sindroma metabolik. Penggunaan akupunktur dan CHM membutuhkan penelitian lebih lanjut. Belum ada obat yang efektif dan aman untuk menurunkan berat badan.

KESIMPULAN

Obesitas merupakan masalah kesehatan masyarakat, dengan individu *overweight* mencapai sekitar 20% populasi dewasa dunia¹¹⁹. Temuan konsisten bahwa usia, bukan menopause, merupakan determinan utama peningkatan berat badan pada usia paruh baya dan perubahan hormon selama perimenopause berkontribusi terhadap peningkatan lemak abdomen sentral dan obesitas abdomen. Obesitas abdomen tidak hanya berhubungan dengan risiko penyakit kardiovaskuler, metabolik dan kanker, tetapi juga berhubungan dengan disfungsi seksual dan HRQOL yang lebih jelek.

Pengendalian berat badan merupakan peran esensial dalam kesehatan paskamenopause dan harus dipertimbangkan sejak awal perimenopause untuk mempertahankan kualitas hidup perempuan. Penurunan berat badan melalui diet dan peningkatan aktivitas fisik telah dibuktikan bahwa dapat memperbaiki gejala menopause. Berlawanan dengan keyakinan sebelumnya, terapi hormon menopause tidak berhubungan dengan berat badan dan dapat memperbaiki akumulasi lemak abdominal perimenopause. Terapi hormon juga berhubungan dengan angka diabetes tipe 2 yang lebih rendah. Selain mengurangi asupan masakan dan meningkatkan aktivitas fisik, intervensi akupunktur dan CHM dapat digunakan untuk penurunan berat badan. Namun, seperti halnya modifikasi diet dan aktivitas, pendekatan ini juga memerlukan komitmen individu. Karena peningkatan berat badan sentral dengan menopause dihubungkan dengan terjadinya resistensi

insulin, terdapat kecenderungan penggunaan metformin untuk memperbaiki perubahan metabolik ini dan mencegah progresivitas ke diabetes tipe 2.

Sebagai ringkasan, peningkatan berat badan sesuai usia merupakan isu sosiodemografik global dan bukan merupakan konsekuensi menopause. Sebaliknya, peningkatan lemak abdomen sentral tampaknya merupakan akibat langsung menopause. Hal ini dapat dicegah dengan terapi estrogen dan kemungkinan penggunaan metformin.

PERLU DIPERHATIKAN

- Kenaikan berat badan merupakan masalah kesehatan utama pada wanita paruh baya
 - Kenaikan berat badan tidak disebabkan karena perubahan hormon saat menopause
 - Penurunan estrogen saat menopause berhubungan dengan penumpukan lemak abdomen sentral
 - Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya obesitas pada wanita antara lain kurang olah raga, jumlah anak, pendidikan rendah, riwayat obesitas pada keluarga, penggunaan obat psikotropika dan khemoterapi
 - Beberapa konsekuensi akibat obesitas dan kegemukan adalah risiko peningkatan beban psikologis, rasa rendah diri, depresi dan disfungsi seksual
 - Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya keluhan menopause yang berat
 - Terapi hormon estrogen dan kombinasi estrogen-progestin tidak mempengaruhi berat badan dan penumpukan lemak abdomen.
 - Beberapa metode untuk menurunkan berat badan antara lain yaitu berolah raga, mengontrol jumlah kalori yang dimakan, terapi bedah, medis dan nonmedis
 - Metformin berguna untuk pengobatan penderita kegemukan dengan diabetes atau mempunyai risiko menderita diabetes
 - Keberhasilan menurunkan berat badan ditentukan oleh perubahan pola hidup
-

Conflict of interest During the past 2 years, Professor S. R. Davis has had a financial relationship (member of advisory boards and/or consultant or investigator) with Bayer-Schering Pharma, Warner Chilcott, Biosante and Trimel Pharmaceuticals; Professor R. E. Nappi has had a financial relationship (lecturer, member of advisory boards and/or consultant) with Bayer-Schering Pharma, Eli Lilly, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Pfizer Inc; Professor P. Villaseca has had a financial relationship (member of advisory board) with GlaxoSmithKlein; Professor C. Castelo-Branco has had a financial relationship (lecturer and/or consultant or investigator) with Pierre Fabre Labs, Merck Spain, Amgen and Isdin; Dr D. Shah has had a financial relationship (member of advisory board) with Elder Pharmaceuticals, India. Professor M. A. Lumsden is currently an advisor to Abbott Pharmaceuticals.

Source of funding Nil.

References

1. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36–44
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N° 311, May 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyovalti E, *et al.* Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health* 2011;11:754
4. Hankinson AL, 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 MJ, Gardner A. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673–8
12. Dugan SA, Everson-Rose SA, Karavolos K, *et al.* Physical activity and reduced intra-abdominal fat in midlife African-American and white women. *Obesity* 2010;18:1260–5
13. Brown WJ, Williams L, Ford JH, Ball K, Dobson AJ. Identifying the energy gap: magnitude and determinants of 5-year weight gain in midage women. *Obes Res* 2005;13:1431–41
14. Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Santoro N, *et al.* Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Epidemiol* 2010;171:1203–13
15. Matthews KA, Abrams B, Crawford S, *et al.* Body mass index in midlife women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:863–73
16. Sternfeld B, Bhat AK, Wang H, *et al.* Menopause, physical activity and body composition/fat distribution in midlife women. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1195–202
17. Rogers NH, Perfield JW 2nd, Strissel KJ, Obin MS, Greenberg AS. Reduced energy expenditure and increased inflammation are early events in the development of ovariectomy-induced obesity. *Endocrinology* 2009;150:2161–8
18. Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, Hong J, Nunez NP. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:58–66

19. Misso M, Murata Y, Boon W, Jones M, Britt K, Simpson E. Cellular and molecular characterization of the adipose phenotype of the aromatase-deficient mouse. *Endocrinology* 2003;144:1474–80
20. Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, *et al.* Aromatase-deficient (ArKO) mice accumulate excess adipose tissue. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2001;79:3–9
21. Brown LM, Clegg DJ. Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2010;122:65–73
22. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 2010;303:235–41
23. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:226–31
24. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:502–6
25. Wietlisbach V, Marques-Vidal P, Kuulasmaa K, Karvanen J, Paccaud F. The relationship of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general populations of the WHO MONICA Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 Dec 30. Epub ahead of print
26. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity* 2010;18:604–10
27. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697–738
28. Misso ML, Jang C, Adams J, *et al.* Differential expression of factors involved in fat metabolism with age and the menopause transition. *Maturitas* 2005;51:299–306
29. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, *et al.* Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1104–10
30. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, Holding S, Hepburn DA, Atkin SL. The biological variation of sex hormone-binding globulin in type 2 diabetes: implications for sex hormone-binding globulin as a surrogate marker of insulin resistance. *Diabetes Care* 2004;27:278–80

31. Thadhani R, Wolf M, Hsu-Blatman K, Sandler L, Nathan D, Ecker JL. First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:171–6
32. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Sex hormone-binding globulin and glucose tolerance in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1997;20:645–9
33. Perry JR, Weedon MN, Langenberg C, *et al.* Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 2009;19:535–44
34. Ding EL, Song Y, Manson JE, *et al.* Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361:1152–63
35. Peter A, Kantartzis K, Machann J, *et al.* Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans. *Diabetes* 2010;59:3167–73
36. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:145–53
37. Wildman RP, Wang D, Fernandez I, *et al.* Associations of testosterone and sex hormone binding globulin with adipose tissue hormones in midlife women. *Obesity* 2012 Apr 30
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. Llanea P, García-Portilla MP, Llanea-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 postmenopausal 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, Hausmann 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