

瞭解更年期的體重增加

作者：S. R. Davis¹、C. Castelo-Branco²、P. Chedraui³、M. A. Lumsden⁴、R. E. Nappi⁵、D. Shah⁶
與 P. Villaseca⁷

¹ Monash 大學流行病學及預防醫學系婦女健康研究計畫（澳洲墨爾本市）；² 巴塞隆納醫院（Unit of Endocrinological Gynaecology, Department of Gynaecology, ICGON, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain）（西班牙）；³ Santiago de Guayaquil 天主教大學（Universidad Católica de Santiago de Guayaquil）醫學院生物醫學研究所（厄瓜多爾 Guayaquil）；⁴ Glasgow 大學醫學院生殖及母體醫學系主任（英國蘇格蘭）；⁵ Pavia 大學 IRCCS S. Matteo 基金會婦產科生殖醫學研究中心（義大利）；⁶ Breach Candy 醫院及研究中心婦產科，Jaslok 醫院及研究中心，Sir Harkisondas 醫院及研究中心（印度孟買）；⁷ 智利宗座天主教大學（Pontificia Universidad Católica de Chile）醫學院內分泌科（智利聖地牙哥）。

關鍵字：更年期、肥胖、體重增加、雌激素

通信作者：S. R. Davis 教授，Monash 大學流行病學及預防醫學系婦女健康研究計畫（Women's Health Research Program, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University），澳洲墨爾本市（Melbourne 3004）。

摘要

目的 本篇文獻回顧旨在針對有關停經過渡期對體重及身體組成之影響的文獻進行歸納整理。

方法 我們透過Medline (Ovid, 1946年—目前) 及Pub-Med (1966–2012年)，搜尋包含以下語詞的研究 (僅限以英文撰寫者)：「menopause」(更年期)、「midlife」(中年)、「hormone therapy」(荷爾蒙療法)或「estrogen」(雌激素)，再加上「obesity」(肥胖)、「body weight」(體重)或「body composition」(身體組成)。

結果 雖然體重增加本身無法歸因於停經過渡期，但更年期期間的荷爾蒙環境改變仍會伴隨著總身體脂肪及腹部脂肪的增加。中年人的體重過重不僅伴隨著心血管及代謝疾病風險的上升，亦對健康相關生活品質及性功能具有不良的影響。動物及人體研究顯示，雌激素療法可改善這種中央腹部脂肪囤積的趨勢。研究大多顯示，雌激素療法及雌激素-黃體素療法可使整體脂肪質量降低、改善胰島素敏感性，並降低第二型糖尿病發生率。

結論 圍停經期 (perimenopause) 的荷爾蒙變化為腹部肥胖增加的重要原因。腹部肥胖可導致額外的生理與心理疾病。有強力證據顯示，雌激素療法對於此等身體組成上的更年期相關變化以及與之相伴的代謝後遺症，具有部分預防功效。不過，我們仍需要進一步的研究，找出最可能因更年期荷爾蒙療法而獲得代謝相關助益的婦女，以擬訂具有實證基礎的臨床建議。

序言

對於55–65歲的女性而言，體重增加為其主要的健康顧慮之一¹。此一現象是可以理解的，因為肥胖為全球最常見的營養相關疾病之一，且其盛行率正持續上升。自1980年以來，全球的肥胖盛行率已增加一倍以上。2008年時已有15億名20歲以上成人體重過重 (身體質量指數[BMI] 25–29.9 kg/m²)，且已開發國家及開發中國家皆受影響。其中有超過2億男性及將近3億女性已達肥胖標準 (BMI ≥ 30 kg/m²)²。此外，在生活方式西化 (體能活動減少，以及過度攝取廉價的高熱量食物) 的開發中國家，肥胖發生率已明顯增高。過去20年間所觀察到的、體重過重及肥胖發生率驟升之現象，係取決於或受控於數種因素，而生活方式的改變僅為其部分原因。

肥胖的有害影響非常多：從過早死亡的風險增加，乃至造成生活品質下降的多種非致命性疾病。肥胖為糖尿病以及心血管疾病（冠狀心臟疾病、梗塞、中風及高血壓）的重要危險因子²。然而，肥胖與代謝疾病之間的關係極為複雜。越來越多學者體認到一種代謝上健康但身體肥胖的表現型之存在；此表現型約可見於 9%的男性與 16%的肥胖女性身上³。代謝上健康的肥胖者，其心臟代謝異常發生率較低的現象無法由飲食組成或體能活動量解釋；這突顯遺傳因素在病患的肥胖併發症傾向上具有重要性⁴。肥胖亦為尿失禁、癡呆症、某些癌症（子宮內膜癌、乳癌及結腸癌）與肌肉骨骼疾病（尤其是骨關節炎，此為可能引發高度失能的關節退化性疾病）的重要危險因子²。

肥胖會在心理社會（psychosocial）層面上帶來相當大的後遺症。肥胖病患常出現憂鬱症及憂鬱症狀。文獻證據日益顯示，肥胖對健康相關生活品質（HRQOL）有極大影響⁵⁻⁷。肥胖會影響體適能、外表、自尊心及社交活動。這些預後結果方面並無明顯的性別及人種差異。

一般而言，肥胖在婦女的盛行率高於男性。曾有人針對肥胖的此等性別差異提出數種可能的解釋，但皆無法獲致肯定的結論。生育年齡之不同階段（例如初潮、懷孕與停經過渡期）所存在的性荷爾蒙波動，可能在脂肪組織的擴增上扮演某種角色。

停經過渡期始於月經開始變得不規律的現象，並以最後一次月經週期作結。許多研究皆顯示，停經過渡期會伴隨身體組成、腹部脂肪沉積及全身性健康指標上的不利變化；因此，我們有需要探討這些危險因子在停經過渡期間的變化。本文獻回顧旨在針對停經過渡期對婦女肥胖之影響，進行歸納及討論。

中年體重增加是否為更年期或老化的後果？

著眼於「中年體重增加單純為年齡所致，或由更年期相關荷爾蒙變化所導致」此一問題的研究結論為：每年約半公斤的穩定體重增加為年齡而非更年期本身所導致⁸⁻¹⁰。這些研究包括針對實際年齡相近但停經狀態不同（停經前、圍停經期及停經後）的婦女所進行的橫斷面比較（cross-sectional comparisons）、以及檢視體重變化速率以及停經狀態及荷爾蒙變化之影響的貫時性研究（longitudinal studies）。此外，人種及體能活動的考量亦極為重要，因為這些因素對肥胖及脂肪分布皆具深切影響¹¹⁻¹³。

在全國婦女健康研究（Study of Women's Health Across the Nation，簡稱 SWAN）中總共納入美國 5 個人種族群：白人、非洲裔美國人、拉丁美洲裔、華裔與日裔¹⁴。一項針對 16,000 名研究

參與者所進行的電話訪談調查結果顯示，停經前與停經後婦女所自我報告的身體質量指數（BMI），在對年齡及其他共變量進行校正後並無差異¹⁵。此結果亦在一項針對熱量消耗、身體組成與停經狀態的小型橫斷面研究中獲得證實（此項研究為 SWAN 的一部分，亦考量人種的影響）。此項子研究的報告指出，停經前與停經後不久的華裔婦女，相較於圍停經期後期及停經後婦女，在體重中位數方面並無統計上顯著的差異存在¹⁶。在此項研究中，白人婦女的體重中位數顯著高於華裔婦女，且不因停經狀態而異。整體而言，SWAN 研究族群在 3 年期間的體重平均增加 2.1 公斤，但與停經狀態無關⁸。

總結而言，體重增加不受更年期的荷爾蒙變化所影響。

卵巢荷爾蒙生成功能的喪失對體重及身體組成的影響

動物模型的發現

動物模型的研究顯示，更年期的荷爾蒙環境改變可導致身體組成與脂肪分布的變化。在小鼠的研究顯示，卵巢功能的喪失會促進脂肪組織質量與相關代謝病變的增加（且該等現象與膳食無關）⁹。數項研究顯示，卵巢切除會導致小鼠出現肥胖現象^{17,18}。

切除卵巢的小鼠熱量消耗量下降，熱量攝取卻未同時改變，因此導致脂肪細胞肥大、脂肪組織發炎及脂肪肝的形成¹⁷。然而，若補充 17β -雌二醇（ 17β -estradiol），可幫助切除卵巢的小鼠防止脂肪肝及胰島素抵抗性的形成¹⁸。在此模型中，補充estradiol亦可防止脂肪細胞肥大以及脂肪組織的氧化壓力及發炎¹⁸。針對環化酶基因剔除（aromatase gene knock-out，簡稱ArKO）小鼠（無法合成內生性雌激素）所進行的研究亦支持「雌激素缺乏可導致中央腹部脂肪囤積」的發現。雌性ArKO小鼠早在3個月大時即出現肥胖現象，其特徵為性腺及腎下脂肪墊(infra-renal fat pad)明顯增加¹⁹。此等肥胖情形增加的現象並非單純由攝食過度或靜態熱量消耗量降低所導致，而是與切除卵巢的小鼠相同，與因體能活動減少所導致的熱量消耗量減少有關²⁰。針對全身雌激素受體- α (ER α)剔除的雌性小鼠（ER α -knock-out mice）所進行的研究亦報告類似的發現²¹。在為雌性ArKO小鼠補充雌二醇後，發現主要可使脂肪細胞體積減少，而脂肪細胞中脂肪酸新生性合成的控制因子則變化極小，這顯示細胞對血液中脂質的吸收為雌二醇調節脂肪囤積的主要作用機轉¹⁹。

除了雌激素缺乏與熱量消耗量減少有關以外，亦有動物模型的證據顯示，雌激素對於進食行為及食量極為重要²¹。如Brown與Clegg的文獻回顧中所詳述，雌激素可透過ER α 直接發生作用，或透過間接作用而降低促進食慾之胜肽的濃度並減少食物攝取量²¹。

總結而言，現有的動物模型資料顯示，雌激素缺乏對於中央腹部脂肪囤積具有促進作用，而且動物研究顯示，雌激素療法可改善此種狀況。

人體研究的發現

腹部肥胖的盛行率幾乎為全身肥胖的兩倍；2008年時，腹部肥胖在美國40–59歲婦女的盛行率為65.5%，在60歲以上的婦女則為73.8%²²。研究顯示，身體質量指數（而非停經狀態）為停經後婦女中央腹部脂肪過多的決定因子。然而，有相當多證據顯示，圍停經期期間脂肪質量會較快速增加，脂肪也會重新分布至腹部，導致脂肪分布從女性模式轉變為男性模式，總體脂肪亦增加¹¹。使用各種放射攝影檢查方法的研究顯示，停經後婦女的腹內脂肪量多於停經前婦女^{23,24}。腰圍可反映皮下及內臟脂肪組織儲存量的多寡，且與心血管疾病風險具有密切相關性。在婦女之中，腰圍亦與血脂異常具有密切關聯性²⁵。內臟脂肪囤積情形除了可以電腦斷層掃描進行定量外，腰臀比（waist-to-hip ratio，簡稱WHR）亦為內臟脂肪囤積情形的另一項指標²⁶。

由於腹部脂肪能夠分泌脂肪激素（adipokines）以及其他與代謝疾病（例如胰島素抗性、第二型糖尿病及代謝症候群）密切相關的物質，因此可將其視為一種內分泌器官。²⁷ 老化與停經過渡期都會伴隨脂肪組織代謝的變化，而後者可能為停經後體脂肪囤積的原因之一²⁸。發炎標記及脂肪激素的有害變化，與更年期內臟脂肪的增加之間具有強相關性²⁹。血清性荷爾蒙結合球蛋白（sex hormone binding globulin，簡稱SHBG）此種運輸蛋白，為胰島素抗性³⁰⁻³²及第二型糖尿病風險³³的一項強力獨立標記；證據日益顯示，SHBG與第二型糖尿病及心血管疾病的致病機轉有關³³⁻³⁵。停經後婦女的SHBG量，與內臟脂肪^{26,36}及不良的脂肪激素狀況³⁷呈反向關係。重要的是，停經後婦女的SHBG與胰島素抗性之間的相關性，與內生性雌激素及雄性激素（androgens）皆無關³⁸。因此，腰圍大（顯示中央腹部脂肪過度囤積）與SHBG量少在停經後婦女中，皆為代謝疾病風險的獨立預測因子。

研究發現，在最後一次月經週期之後，婦女的腰圍會出現顯著的變化³⁹；而針對白種及亞裔婦女的貫時性研究報告亦指出，此時中央腹部脂肪會顯著增加^{40,41}。在接受數年追蹤的非肥胖停經前婦女身上曾觀察到，其總脂肪質量、脂肪質量百分比、軀幹脂肪質量及內臟脂肪皆有顯著的

增加⁴⁰。在追蹤第三年之前進入圍停經期或停經後的婦女，其內臟脂肪較基準點時皆有顯著的增加（ $p < 0.01$ ）。亦觀察到腰圍及脂肪質量（以生物電阻[bio-electrical impedance]測量）在最後一次月經週期時增加⁴²。這些變化在非洲裔美國婦女與白種婦女的發生情況相似。

亞洲各人種族群的胰島素阻抗性程度各不相同，且人種會改變胰島素阻抗性與第二型糖尿病之間的關係（此關係與中央腹部脂肪的增加有關^{43,44}，也可能與活動減少有關⁴³）。印度裔婦女的第二型糖尿病風險顯著較高，但停經本身對此風險之影響尚屬不明。針對華裔婦女的停經過渡期與身體組成變化的研究顯示，停經對於脂肪質量的增加與中央腹部脂肪的增加具有獨立的影響⁴¹。

已發表的文獻並未支持自發性卵巢早衰（premature ovarian failure, POF）對體重具有不良的影響，此與體重增加主要受年齡而非停經本身影響的發現一致。一般而言，卵巢早衰的婦女往往較瘦⁴⁵。然而，目前尚欠缺自發性卵巢早衰婦女的脂肪分布相關資料。因 Turner 症候群而導致卵巢早衰的婦女常發生中廣型肥胖。相較於年齡相當的正常對照組，Turner 症候群婦女的獨特人體測量學資料顯示其身體質量指數與腰臀比偏高，脂肪質量、中央腹部脂肪與肝臟脂肪亦增加⁴⁶。即使如此，Turner 症候群患者的代謝模式仍不同於自然停經者：她們常發生葡萄糖耐受性異常與三酸甘油酯過高，但胰島素分泌減少，而非如預期的高胰島素血症。據推測，這些婦女的胰臟β-細胞功能可能受損，懷疑可能與目前仍未知的 X-染色體基因有關⁴⁷。

影響中年體重增加的其他因素

肥胖受遺傳、人口統計因子、社會及行為因素的影響極大。全球婦女的肥胖與教育程度低及都市化程度低具有負相關性^{48,49}。其他可顯著預測婦女肥胖的因素包括活動量低、生產次數（parity）、肥胖家族史及早婚⁴⁸。雖然傳統上認為肥胖與食物攝取及活動量有關，但證據日益顯示，晝夜節律與進食時間的紊亂（如輪班工作者的情形）以及睡眠不足皆為體重增加的原因之一⁵⁰。雖然直覺上不吃早餐、每日進食頻率、吃點心、用餐時間不規律、外食、吃速食、吃外帶食物、吃大份量食物、以及吃過飽等因素似乎應與肥胖有關，但由於每項研究之間使用的方法皆有差異，此領域的文獻尚無確定的結論^{51,52}。

肥胖與心理上的苦惱及自尊心低具有關聯性；亦有證據顯示肥胖可用以預測憂鬱症的發生。然而，個人因素及週遭因素皆可能對肥胖與憂鬱症之間的關聯性造成干擾，因為不同文化的婦女對身體意象議題的感受各異。此外，憂鬱症的行為可能包括食量增加與體能活動減少⁵³，而且

有憂鬱症的婦女其成年期間往往體重增加較多⁵⁴。大多數以族群為基礎的研究皆顯示肥胖與憂鬱症之間存在關聯性⁵⁵，亦發現婦女憂鬱症與第二型糖尿病之間存在雙向關係⁵⁶。圍停經期較易發生憂鬱症；從圍停經期的前期至晚期，風險會逐漸增高，並於停經後逐漸降低⁵⁷。體重增加及身體質量指數增高，與焦慮及憂鬱症以及停經過渡期期間的生活滿意度低皆具有相關性^{58,59}。

多種治療精神異常之藥物的使用亦可能伴隨體重的增加，而對代謝具有不良的影響。第二代抗憂鬱症藥物為治療重度憂鬱症的主要藥物，包括選擇性血清素再吸收抑制劑（selective serotonin reuptake inhibitor，簡稱 SSRI）、血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑（serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor，簡稱 SNRI）、以及對神經傳導物質之相關作用機轉具有選擇性的其他藥物。有些 SSRI 與 SNRI 藥物的使用比較可能伴隨體重的增加。可能伴隨體重增加的其他常用精神異常治療用藥包括 clozapine、imipramine 與 amitriptyline⁶⁰。研究發現，這些藥物對固醇調節因子結合蛋白（sterol regulatory element-binding proteins）具有促進性調節作用；這些蛋白參與了細胞內膽固醇及脂肪酸的生合成過程⁶⁰。相反地，通常不會伴隨體重增加的抗憂鬱症藥物（ziprasidone 與 bupropion）對這些蛋白的影響皆極小⁶⁰。

有許多研究證據顯示，化療期間常會發生體重增加。各項研究均一致觀察到身體組成出現顯著變化（總體脂肪、腹部脂肪及內臟脂肪增加），而非脂肪質量則保持不變或稍微下降⁶¹。這些變化無法歸因於靜態熱量消耗量的改變⁶¹。自發性熱量消耗量減少（而非食物攝取量增加）為所觀察到之體重增加的原因之一⁶¹。相較於尚未停經的婦女，於治療期間發生卵巢衰竭者體重增幅顯著較大⁶²，其軀幹脂肪增加較多⁶³。

肥胖或體重增加是否影響停經過渡期？

針對停經過渡期期間的體重增加進行分析時，有兩項重要的考量：第一，過渡期期間體重的影響，包括其對自然停經年齡（age at natural menopause，簡稱 ANM）的影響；第二，其對更年期症狀的影響。

體重過重與自然停經年齡

目前已極為確立，肥胖可導致停經前婦女的月經周期長度及荷爾蒙模式發生改變——可因濾泡期延長而導致周期較長。停經前的身體質量指數增高以及停經前短暫性體重降低超過 5 公斤的發

生率，與自然停經年齡較晚具有獨立之相關性⁶⁴。自然停經年齡較晚亦與不抽菸、成年體重較重、身體質量指數較高、飲酒量較高、規律的劇烈運動以及非吃素有關⁶⁵。相對而言，停經前抽菸及第二型糖尿病則為自然停經年齡較早的預測因子。

貫時性研究顯示，身體質量指數越高，自然停經年齡越晚⁶⁶。在「Penn 卵巢老化研究」(Penn Ovarian Aging Study)中，身體質量指數與從停經前過渡至圍停經期但未與從圍停經期過渡至停經後的可能變數(odds)」之間具有正相關性⁶⁷。

自然停經年齡係由遺傳因子決定。自然停經年齡可能與數種可能的途徑及基因體區域有關。不過，至今的發現仍無定論。目前已知肥胖部分由遺傳決定。在停經過渡期期間，參與類固醇生成的酵素(例如環化酶及第一型 17 β -羥基類固醇脫氫酶[17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 簡稱 HSD])會對雌二醇濃度產生影響，尤其對於肥胖的婦女。非肥胖婦女的雌二醇量減少速度較快⁶⁸。對於肥胖的婦女而言，環化酶基因與第一型 17 β -HSD 基因的某些變異，會導致最後一次月經週期前後的雌二醇調控路徑有所差異，因而停經後的雌二醇量會有所不同⁶⁸。因此，遺傳因子可能與自然停經年齡及身體質量指數皆具有關聯性。

總結而言，脂肪過多與更年期之間可能存在迴路關係。肥胖與脂肪過多似乎對過渡期期間出現的荷爾蒙變化幅度影響極大。然而，除了身體質量指數以外，尚有其他較具相關性的因素可影響自然停經年齡，例如遺傳體質、在子宮內時的發育、以及無臨床症狀的卵巢病變。

停經過渡期期間之體重增加對更年期症狀的影響

更年期症狀的盛行率及嚴重程度取決於數項因素，不僅包括停經過渡期期間出現的荷爾蒙變化，亦包括心理社會因素。在停經過渡期期間，當體重增加時，更年期症狀也會隨之增加。肥胖為更年期症狀較嚴重的一項獨立風險因子⁶⁹⁻⁷¹。

肥胖與更年期骨質流失

在停經過渡期期間，相較於非肥胖婦女，肥胖婦女的骨質流失速度較慢⁷²。然而，骨質疏鬆症、骨折風險與身體質量指數過高之間的關聯性相當複雜。已知身體質量指數低與骨質疏鬆症具有關聯性，而長期肥胖的婦女其骨質疏鬆症及骨折風險較低⁷³。但這些觀點最近已受到全球婦女骨質疏鬆症貫時性研究(Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women)結果的挑戰⁷⁴。此項研究總共納入來自 10 個國家的 60,393 名 ≥ 55 歲婦女，對病患特徵、骨折經驗、骨折危

險因子與抗骨質疏鬆症藥物治療進行評估。以骨折為評估指標時，肥胖婦女的腳踝與大腿新發骨折風險顯著較高，手腕骨折風險則顯著較低。發生骨折的肥胖婦女比較可能較早停經，並且過去一年內較可能有一次或更多次摔跤的經驗。此受試族群所自行報告的共存病症，其罹患率極高，包括氣喘、肺氣腫及第一型糖尿病，且較常見於發生新發骨折事件的肥胖婦女身上。這些資料明確顯示，肥胖無法讓停經後婦女的骨折風險降低⁷⁴。

體重增加對更年期期間性心理健康的影響

除了各種慢性病的風險增加以外，體重過重的婦女還可能出現心理社會層面的問題，對自尊心及一般的身心健康皆具有顯著的影響⁷⁵。

針對 8 項檢視 55 歲以上婦女之健康相關生活品質（HRQOL）的研究所進行之文獻回顧的結論如下：相較於體重正常的婦女，肥胖的停經後婦女在身體功能、精力及活力方面的健康相關生活品質皆較低⁷⁶。由於證據顯示情緒異常為停經後婦女中，與性功能障礙並存的最重要病症之一，因此「體重增加及肥胖為性功能不良之危險因子」的理論似屬合理。然而，對於體重增加會因為其他更年期症狀（尤其是心理症狀）的骨牌效應而對更年期性功能有何特定影響，目前所知有限。實際上，在一份更年期婦女的臨床受試樣本中，體適能喪失及體重增加並非影響性生活不滿意程度的唯一因素⁷⁷。對於尿失禁的圍停經期與停經後婦女，更年期早期的身體質量指數增加不僅為尿失禁的危險因子，亦為性功能障礙的危險因子。性慾、性高潮、潤滑度及性行為滿意度皆與身體質量指數成反比關係⁷⁸。

在肥胖的停經後婦女中，腹部肥胖者出現性問題的百分比最高⁷⁹。胰島素抵抗性及代謝症候群皆對性健康具有不良影響⁸⁰，且相較於健康的對照組，有代謝症候群的停經後婦女中性功能障礙的盛行率較高⁸¹。第三屆普林斯頓共識會議（Princeton Consensus Conference）報告指出，有代謝症候群／肥胖的婦女較無這些狀況者更常發生性功能障礙，且代謝症候群／肥胖的治療可改善性功能⁸²。雖然心臟代謝危險因子、糖尿病與冠狀心臟疾病會伴隨較多婦女的功能障礙，但並無資料顯示性功能障礙為婦女未來發生心血管事件的預測因子（這在男性則已確定的事實）⁸²。

儘管如此，我們仍需進行更多研究探討女性性健康與血管危險因子之間的關聯性。

體重降低與更年期症狀的改善

降低體重、身體質量指數及腹圍，會伴隨著體重過重及肥胖婦女的血管舒縮（vasomotor）症狀之減少⁸³。結合飲食改變與運動亦對健康相關生活品質及心理健康具有正面的影響，可能較單靠運動或飲食控制更為有效⁸⁴。體重、有氣體適能及心理因素的改善都可能促進這些方法對健康相關生活品質的部分作用⁸⁴。體重過重及肥胖婦女降低體重可改善其心理健康、健康相關生活品質、自尊心以及健康相關活動^{85,86}。此外，停經後婦女的節食減重與運動亦對胰島素阻抗性具有正面的影響；若再加上更年期症狀減少，皆可能有助降低心血管風險。

更年期的荷爾蒙療法是否影響體重及身體組成？

2000年出版的Cochrane文獻回顧報告中，並無證據顯示雌激素單獨療法或雌激素-黃體素療法對體重或身體質量指數會有不良影響⁸⁷。之後亦無研究反駁此項結論。

關於停經後婦女接受的雌激素療法對身體組成的影響，各項研究的結果不一：大部分有對照組的隨機分組試驗皆顯示中央腹部脂肪的減少⁸⁸⁻⁹¹，而有些試驗則無此結論⁹²。在參與婦女健康筆端雌激素加黃體素（Women's Health Initiative estrogen plus progestin[EPT]）研究且具有基準點及第3年身體組成測量值的婦女子群樣本中，雌激素+黃體素（EPT）的治療在第3年時顯著維持了非脂肪身體質量，同時避免婦女傾向男性的脂肪分布模式⁹⁰。然而，此效果不大。

雖然整體而言在身體組成方面，外來的雌激素可能帶來有利之效益，但雌激素的用藥途徑可能具有微妙、造成差異的影響^{93,94}。過去的研究顯示：口服型雌激素可使脂肪質量小幅但具統計顯著性地增加，並使非脂肪質量減少；使用經皮型雌二醇時，非脂肪質量及脂肪質量則無顯著的變化^{93,94}。而上述兩種用藥途徑皆無法改變內臟脂肪質量⁹³。口服型與經皮型雌激素療法的效果不同，可能與口服型與經皮型雌激素對生長因子及受質之氧化作用的影響不同有關。口服型雌激素可使血液循環中的胰島素樣生長因子1（insulin-like growth factor 1，簡稱IGF-1）顯著下降，經皮型雌激素則否⁹⁵⁻⁹⁸。此一現象可能導因於口服型雌激素使肝臟IGF-I的產生減少，接著由於反饋抑制作用下降，因而導致生長激素分泌增加⁹⁹。口服型raloxifene與經皮型雌二醇對於脂肪質量亦有不同的影響。在接受生長激素補充療法的腦下垂體功能不足婦女，以經皮型雌二醇治療可伴隨脂肪質量的下降；以raloxifene治療時此效果則減弱¹⁰⁰。

儘管口服型與經皮型雌激素具有上述不同的作用，但口服型雌激素＋黃體素（EPT）療法可改善胰島素敏感性⁹²，而口服型雌激素療法與 EPT 療法皆可降低第二型糖尿病的發生率¹⁰¹。

總結而言，更年期的荷爾蒙療法不會伴隨體重或內臟脂肪的增加。研究大多顯示，使用雌激素與雌激素-黃體素療法時，整體脂肪質量將降低、胰島素敏感性獲得改善，且第二型糖尿病的發生率下降。

預防／控制體重增加的策略

肥胖者的體重降低策略包括體能活動、控制熱量的飲食、藥物治療或減重手術。針灸、瑜珈及草藥補品等互補及替代療法亦有助降低體重。這些策略可單獨採用，或併用以獲致更高的功效。

體能活動

體能活動與體重及腰圍具有反比關係，且前述關係與老化及停經狀態的改變無關¹¹。因此，活躍的中年婦女於進入更年期時具有以下優勢：身體質量指數較低、脂肪質量較低、非脂肪質量較高、以及較少中廣型肥胖。儘管體能活動可能無法完全防止體重隨年齡增長而增加，但可防止肥胖的發生¹⁴。每天 60 分鐘的中度活動為維持正常體重所不可或缺¹⁰²。體能活動分數每增加一單位可使腹內脂肪減少 4 cm²。¹² 但較年長婦女體重減輕時，會有肌肉及骨質流失的顧慮。研究發現，阻力運動可在體重降低期間保留非脂肪質量¹⁰³。

控制熱量的飲食

單靠熱量限制即可產生與運動相近的體重、總體脂肪及內臟脂肪降低效果。加上運動時，在體重下降幅度超過 5% 的情況下，將可減少心血管疾病（例如高脂血症、高血壓及糖尿病）的危險因子¹⁰⁴。

傳統節食的定義為攝取的熱量低於熱量需求量但高於一天 800 kcal 者¹⁰⁵。其選擇包括平衡的低熱量飲食、低脂低熱量飲食、中脂低熱量飲食、低碳水化合物飲食，以及地中海飲食。體重降低的重要決定因子之一為對於飲食計畫的順從度（無視特定的主營養成分之組成為何）。根據病患喜好所設計的飲食可改善長期的節食順從度。

理想上，任何限制熱量的飲食皆應將盡可能降低蛋白質減損量，使脂肪性熱量不超過總攝取熱量的 30%。若選擇低碳水化合物飲食，則應盡可能選擇有益健康的脂肪（單元不飽和與多元不飽和）及蛋白質（魚類、堅果、豆類及禽肉）來源。若選擇低脂飲食，則應增加健康的碳水化合物（魚類、蔬菜、全穀類）來源。研究顯示，低碳水化合物飲食可能較低脂飲食更能有效降低體重。不過，研究發現，採用碳水化合物及脂肪等主營養成分含量不同的飲食，第 6 個月及第 2 年時的體重降幅皆相近¹⁰⁶。

藥物治療

減肥藥物為可降低或控制體重的藥物。這些藥物可藉由降低食慾及增加飽足感、增加身體代謝率以及干擾身體對食物中特定營養成分的吸收力，而達到減肥的效果¹⁰⁷。

Orlistat、sibutramine 及 rimonabant 已在為期一年或更長的臨床試驗中進行研究。由於受試者退出率（attrition rates）平均在 30–40%，因此使這些研究的效度受限。此三種減肥藥物全部皆使體重顯著降低了 5–10%，且對心血管風險具有不同的效果，也具有不同的副作用特性。

目前僅有一種減肥藥物 orlistat（腸胃道脂酶抑制劑）獲准長期使用。Sibutramine 及 rimonabant 已分別因心肌梗塞、中風及嚴重精神疾病等副作用而下市¹⁰⁸。草藥製劑曾被當作協助降低體重的補充劑使用，但未發現具有顯著的功效¹⁰⁹。藥物治療所達到的體重下降不易在治療中斷後維持。

Metformin 為已獲准用於治療糖尿病的藥物¹¹⁰，已知可在 12 個月期間減重 1–2 公斤。雖然 metformin 所能減輕的重量未達「減肥藥物」的標準（5%），但可為體重過重的糖尿病患者或糖尿病高風險群的有用選擇¹¹¹。

減重手術

對於中度至嚴重肥胖者，相較於手術以外的其他方法，減重手術是一項具成本效益的臨床介入治療。各種不同的手術程序包括胃繞道、垂直加帶胃隔間術（vertical banded gastroplasty）、可調節束胃帶手術（adjustable gastric banding）及腹腔鏡縮胃手術（laparoscopic sleeve gastrectomy）。在一項針對手術與非手術治療選項的能效所進行的系統性文獻回顧中，在 6 項有對照組的隨機分組試驗中，有 5 項觀察到統計上顯著的差異。在兩項報告第 2 年結束時之評估指標事件的世代研究中，相較於非手術治療組（體重增加），手術治療可顯著降低體重（降

低 16 至 28.6%不等)。針對不同的手術程序進行比較時，結果發現胃繞道手術的減重效果優於垂直加帶胃隔間術。開腹手術與腹腔鏡手術治療所獲致之體重降低幅度及生活品質方面，兩類手術之間未發現統計上顯著之差異¹¹²。

傳統的健康療法及藥物

數項針對中年及老年人所進行的研究顯示，瑜珈可改善代謝參數¹¹³。長期作哈達瑜珈（Hatha yoga）與身體質量指數的下降呈線性相關¹¹⁴。針對體重過重及肥胖的乳癌存活者所進行的研究顯示，密集的瑜珈運動有助縮小腰圍並改善生活品質¹¹⁵。瑜珈可改善肥胖的停經後婦女的脂聯素（adiponectin）濃度、血脂及代謝症候群危險因子。因此，規律的瑜珈運動可有效預防肥胖所引發的心血管疾病¹¹⁶。

由於其所具有的有效性與安全性，傳統中醫（包括中草藥[CHM]及針灸）提供了一項替代的確效療法。針灸據信可藉由其對神經及內分泌功能的調節作用而降低體重。研究發現，雷射針灸對身體質量指數及體重具有療效¹¹⁷。

針對 96 項有對照組的隨機分組試驗（包含 49 項中草藥試驗、44 項針灸試驗及 3 項合併療法試驗）所進行的一篇文獻回顧發現，中草藥及針灸的體重降低功效優於安慰劑或生活方式改變。研究發現，中草藥及針灸皆與減肥藥物具有類似的功效，但不良副作用較少。不過，由於受試者太少且所用的試驗方法品質低劣，以致這些結論皆有所受限¹¹⁸。

總結而言，肥胖患者有各種方法可用以減輕體重。建議以生活方式改變（例如健康的飲食、體能活動及瑜珈）長期維持體重。減重手術為已被接受的肥胖治療手術，具有絕佳的體重減輕效果，亦可有效減少代謝症候群所導致的疾病。針灸及中草藥的使用值得進一步加以研究。目前尚無安全有效的減肥藥物可用。

結論

肥胖是一項公共衛生問題，全球約有 20%成人體重過重¹¹⁹。多項研究一致發現，年齡（而非停經）為中年體重增加的主要決定因子，但圍停經期的荷爾蒙變化為中央腹部脂肪增加及腹部肥胖的重要原因之一。腹部肥胖不僅會增加心血管及代謝疾病以及癌症的風險，亦可能導致性功能障礙，並降低健康相關生活品質。

體重控制在停經後的健康上扮演重要的角色，在圍停經期即應盡早重視此問題，以保障婦女的生活品質。研究顯示，藉由飲食控制及增加體能活動降低體重，可減輕更年期症狀。與一般的認知相反，更年期荷爾蒙療法的使用不會伴隨體重的增加，反而可能改善圍停經期腹部脂肪囤積的狀況。荷爾蒙療法亦可能降低第二型糖尿病的發生率。除了減少食物攝取量及增加體能活動以外，包括針灸及中草藥在內的方法亦可能有助減輕體重。不過，如同改變飲食及活動習慣，這些方法還需要個人的全力配合。由於更年期的中央腹部體重增加可能與胰島素阻抗性的發生有關，因此越來越多醫師關注 metformin 用以改善此代謝變化、藉此預防或延後其惡化為第二型糖尿病之用途。

總結而言，年齡增加時體重的上升為全球性的社會人口統計學議題。體重上升並非停經的後果；中央腹部脂肪增加應該才是停經的直接後果。中央腹部脂肪增加可利用雌激素療法加以預防，使用 metformin 亦可能有所幫助。

利益衝突揭露 在過去2年期間，S. R. Davis教授與拜耳-先靈製藥公司（Bayer-Schering Pharma）、Warner Chilcott、Biosante及Trimel製藥公司有財務關係（諮詢委員會成員及／或顧問或試驗主持人）；R. E. Nappi教授與拜耳-先靈製藥公司、禮來製藥公司（Eli Lilly）、默沙東公司、諾和諾德公司（Novo Nordisk）、輝瑞公司有財務關係（講員、諮詢委員會成員及／或顧問）；P. Villaseca教授與GlaxoSmithKlein公司有財務關係（諮詢委員會成員）；C. Castelo-Branco教授與Pierre Fabre Labs、默克公司西班牙分公司、Amgen及Isdin有財務關係（講員及／或顧問或試驗主持人）；Dr D. Shah與印度Elder製藥公司有財務關係（諮詢委員會成員）；M. A. Lumsden教授目前擔任雅培製藥公司的顧問。

經費來源：無。

參考文獻

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. 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, Tralón-Pastor M, Vara C, Chedraui P, Pérez-López FR; for The MenopAuse RiSk Assessment (MARIA) Research Group. Life satisfaction, loneliness and related factors during female midlife. *Maturitas* 2012;72:88–92
60. Raeder MB, Ferno J, Vik-Mo AO, Steen VM. SREBP activation by antipsychotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: relevance for metabolic side-effects? *Mol Cell Biochem* 2006;289:167–73
61. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, *et al.* Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2381–9
62. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, *et al.* Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:120–9
63. Gordon AM, Hurwitz S, Shapiro CL, LeBoff MS. Premature ovarian failure and body composition changes with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Menopause* 2011;18:1244–8
64. Aydin ZD. Determinants of age at natural menopause in the Isparta Menopause and Health Study: premenopausal body mass index gain rate and episodic weight loss. *Menopause* 2010;17:494–505
65. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. Body mass index, exercise, and other lifestyle factors in relation to age at natural menopause: analyses from the Breakthrough Generations Study. *Am J Epidemiol* 2012;175:998–1005
66. Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, *et al.* The effects of body mass index on age at menopause. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:961–8
67. Sammel MD, Freeman EW, Liu Z, Lin H, Guo W. Factors that influence entry into stages of the menopausal transition. *Menopause* 2009;16:1218–27
68. Sowers MR, Randolph JF, Zheng H, *et al.* Genetic polymorphisms and obesity influence estradiol decline during the menopause. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:618–23

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

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

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

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

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