



Beneficios del Abordaje de la Obesidad en la Salud de la Mujer

Dra. Susana Monereo Megias

Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Gregorio Marañón Madrid

25.000 años después



La Obesidad
NO
es solo
cuestión
de
Talla



¡¡ES UNA ENFERMEDAD CRONICA¡¡

La Obesidad NO esta reconocida



El 70% de las personas con obesidad NO se reconocen como enfermas

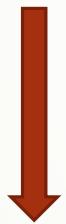
Problema de dimensiones epidémicas

Obesity Around the Globe in Adults 18 and Over: 2014





La obesidad
No es un exceso de peso.
Es un exceso de grasa



- Grasa Corporal Total
- Distribución de la grasa corporal

Dimorfismo sexual y grasa corporal

% Grasa



Mujeres % grasa

Normal	20-30 %
Sobre peso	30-35%
Obesidad	>35 %

Distribución Grasa



Puntos de corte donde inician riesgos

Cintura (cm)

	Asia ¹	México ²	OMS ³
Hombres	≥ 90	75	≥ 94
Mujeres	≥ 80	70	≥ 80

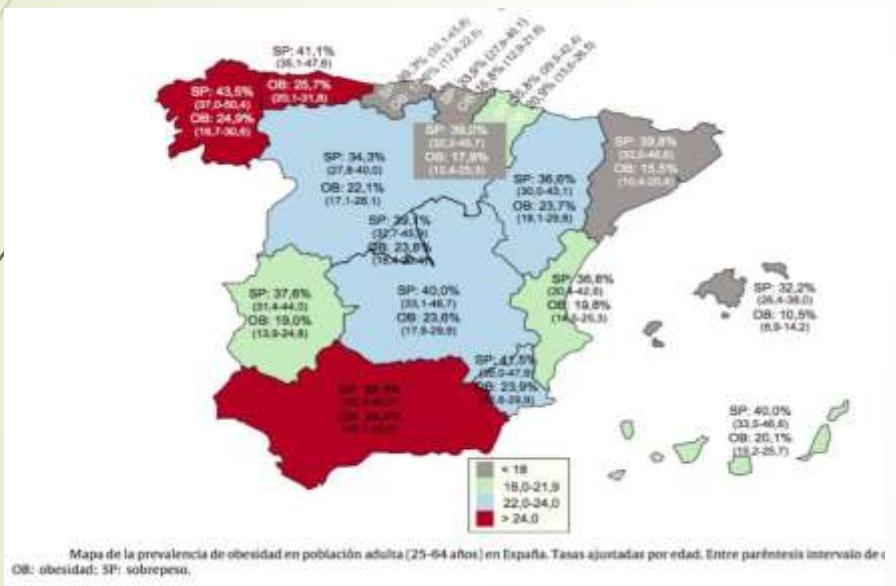
Puntos de corte para riesgos altos

Cintura (cm)

	Asia ¹	México ²	OMS ³
Hombres	≥ 90	≥ 90	≥ 102
Mujeres	≥ 80	≥ 90	≥ 88

OBESIDAD en España.

Estudio ENPE Rev Esp Cardiología 2016;69(6):579–58

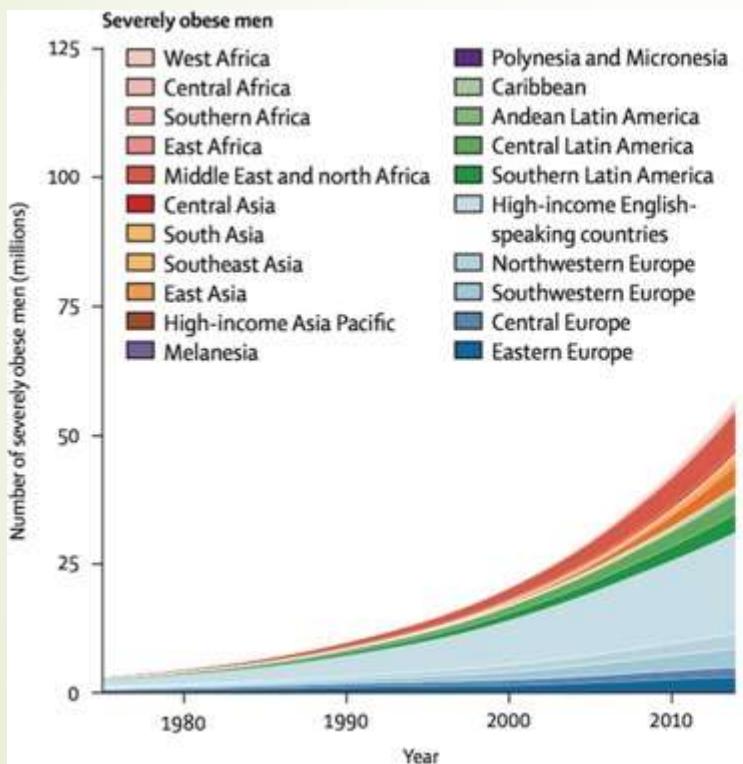


- Sobre peso 39.9%
- Obesidad 21.6 %
-
-
-
-
-

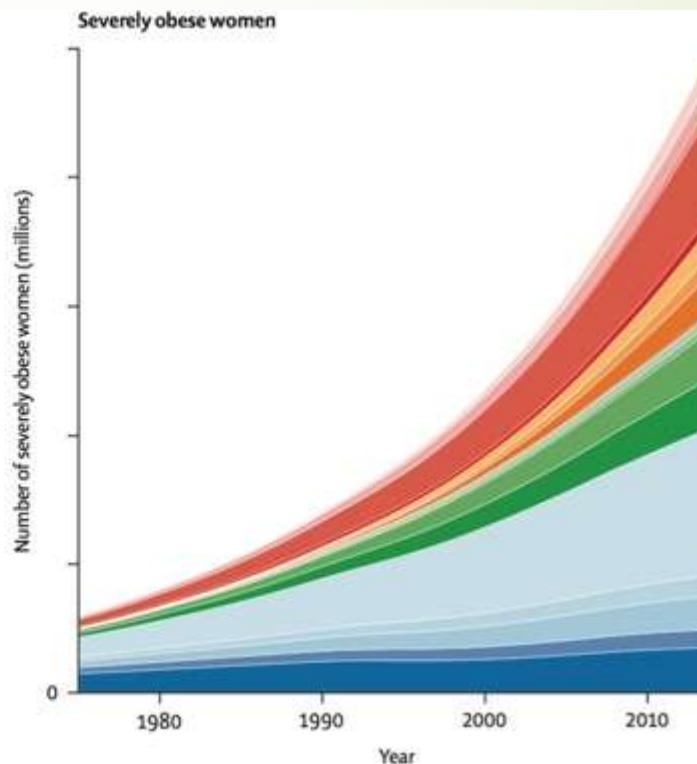
61,5%

Obesidad severa

Hombres

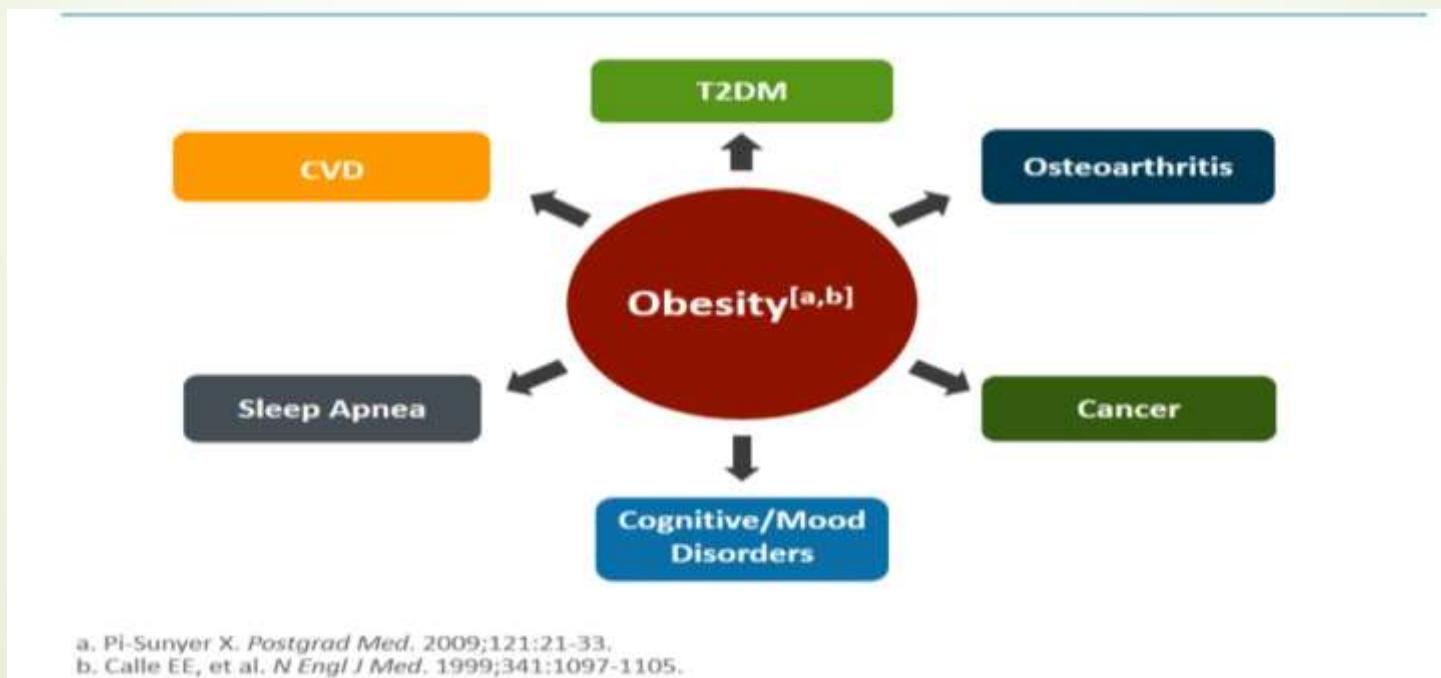


Mujeres

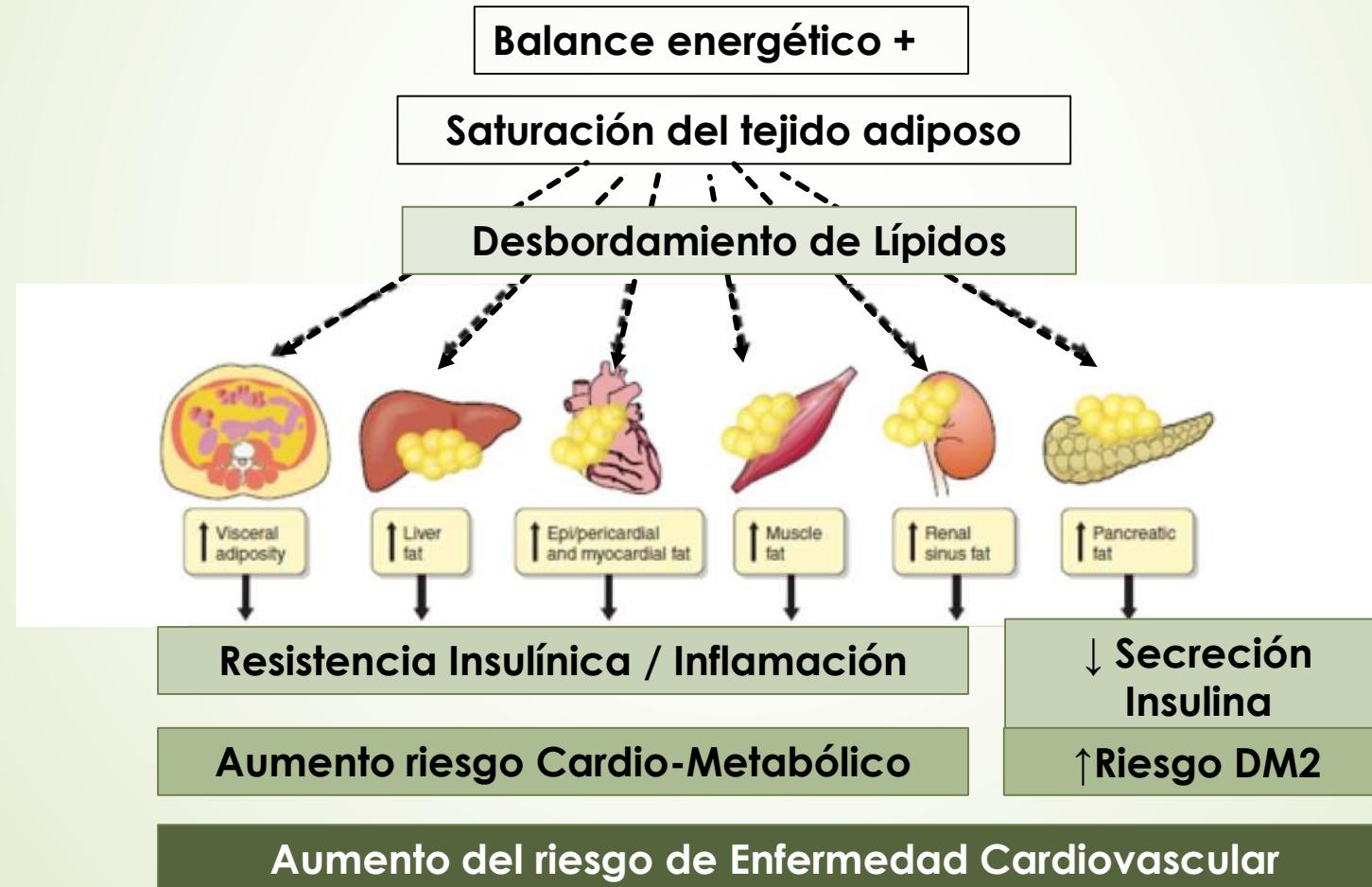


¿Por que es un problema ?

Es un factor de riesgo que dobla o triplica la probabilidad de padecer

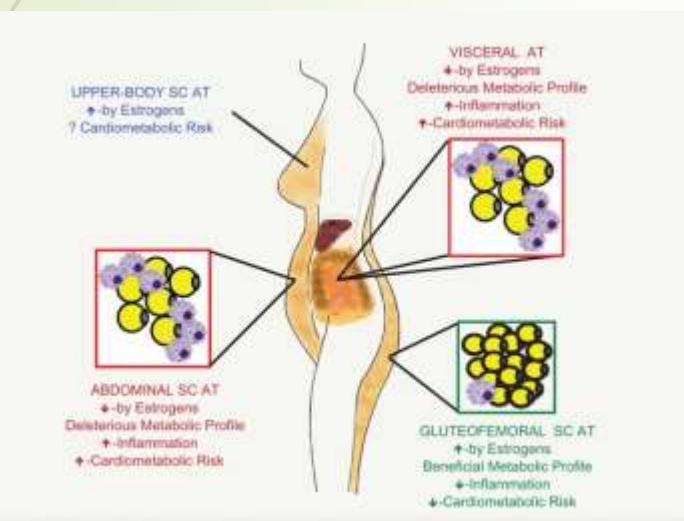


Mecanismos por los que la obesidad produce ECV: Infiltración grasa

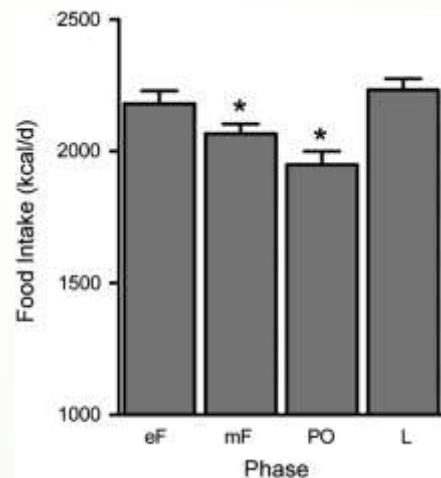


OBESIDAD Y MUJER

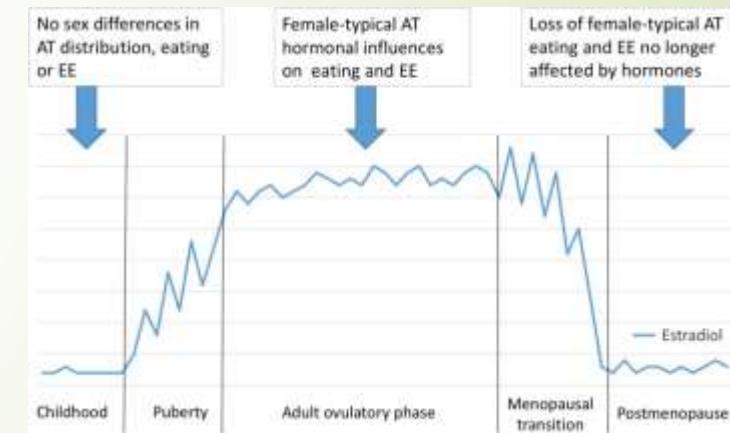
Distribución grasa corporal



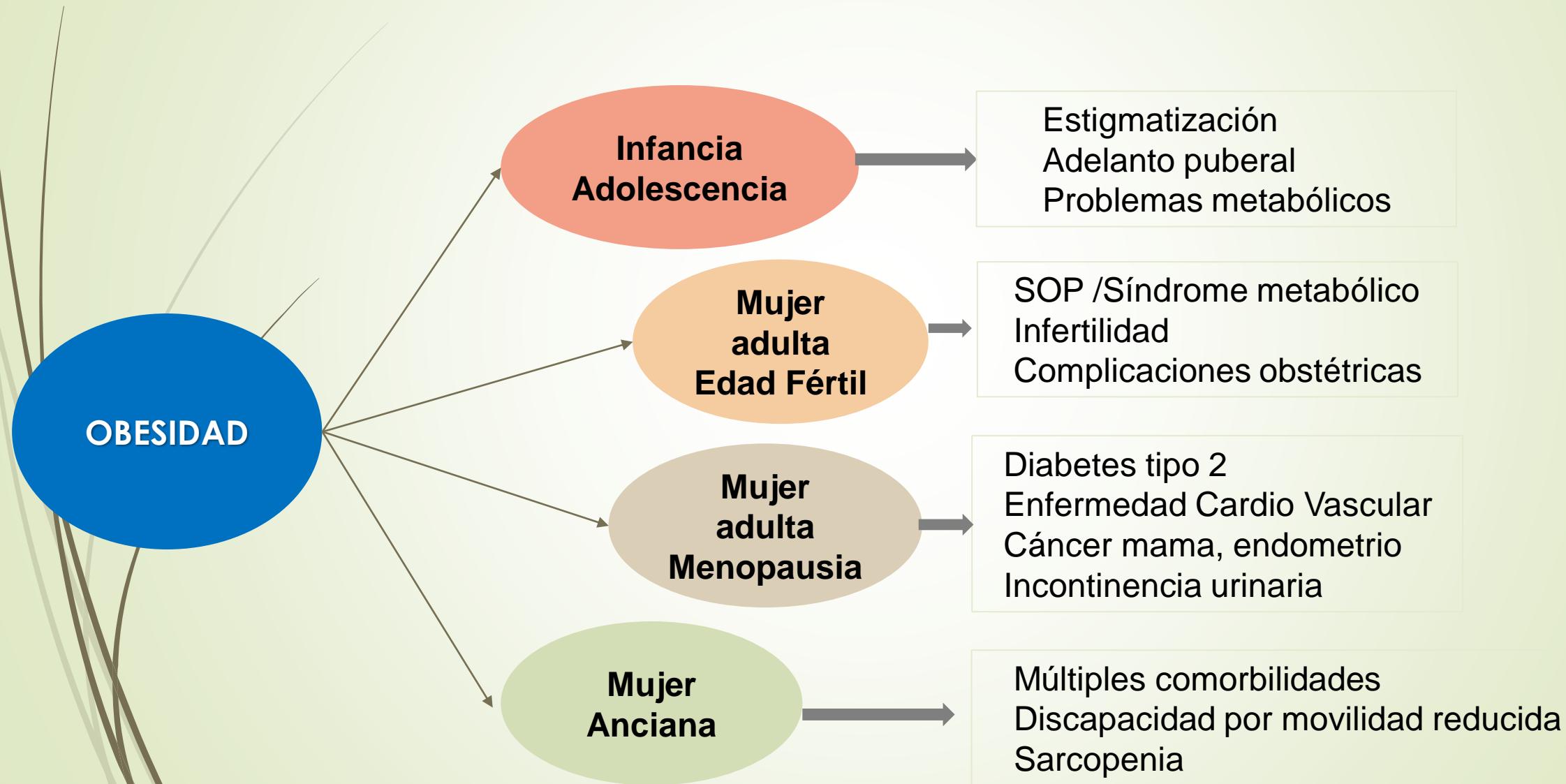
Ingesta

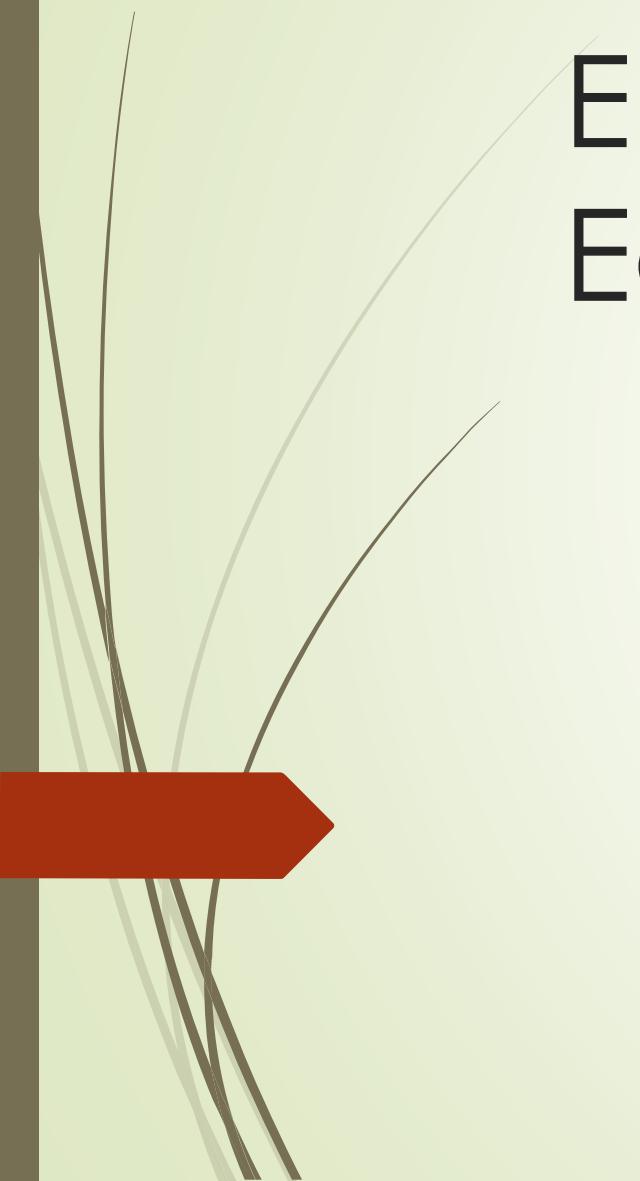


Gasto energético



Consecuencias específicas de la obesidad en la mujer

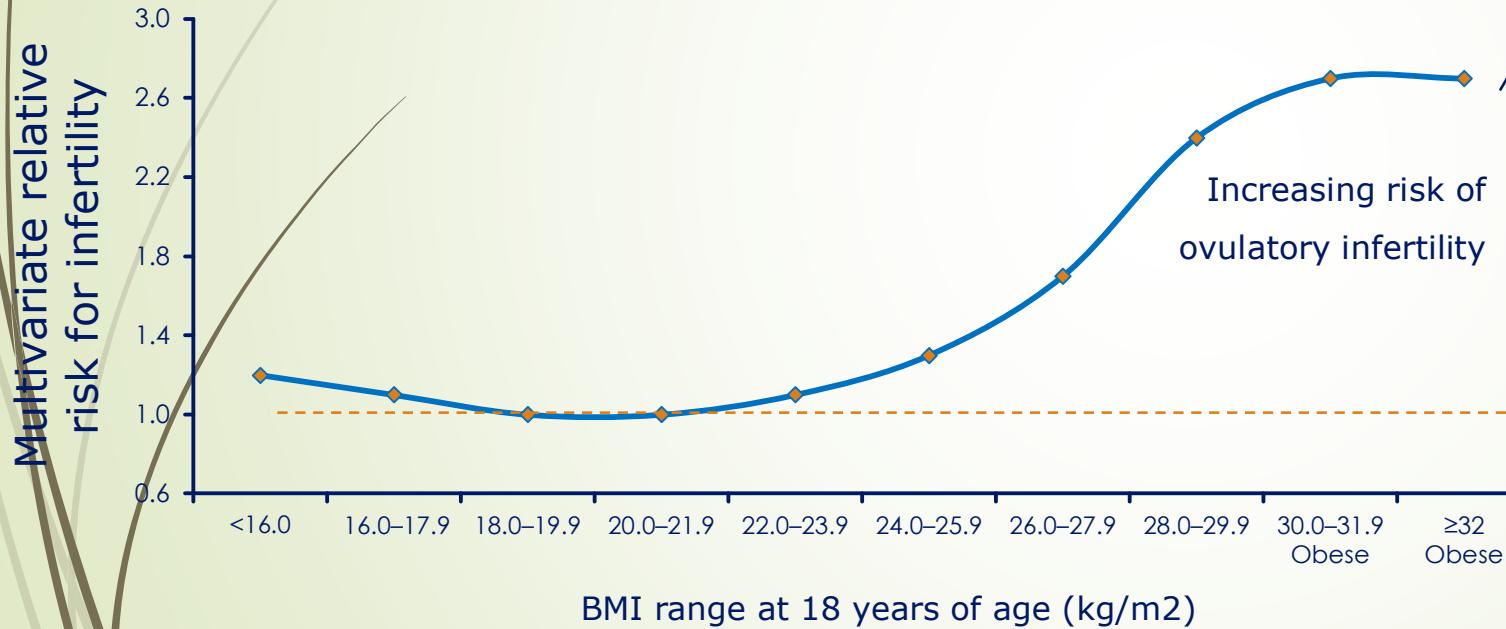




En la mujer adulta
Edad fértil

En mujeres con obesidad el riesgo de infertilidad ovulatoria primaria está aumentado

- Un IMC Elevado a partir de los 18 años es un predictor de infertilidad ovulatoria en mujeres con y sin SOP



Data are from 2527 married nulliparous women with infertility, defined as an inability to become pregnant for at least 1 year due to ovulatory disorder. BMI, body mass index; PCOS, polycystic ovary syndrome.

RECOMENDACIONES

- Reducción de peso 5 - 10 %**
- Mejora fertilidad**
- SOP disminuye los andrógenos y el RCV**
- Pregestacional:**
Objetivo IMC < 25

Complicaciones obstétricas y post gestacionales de la mujer con obesidad

GESTACION : Riesgo relativo

- ▶ Ganancia de peso gestacional adecuada al IMC < 11 kg

POST GESTACIONAL

Obesidad postparto y lactancia

Vigilar retención de peso post gestacional no > 0,5 kg

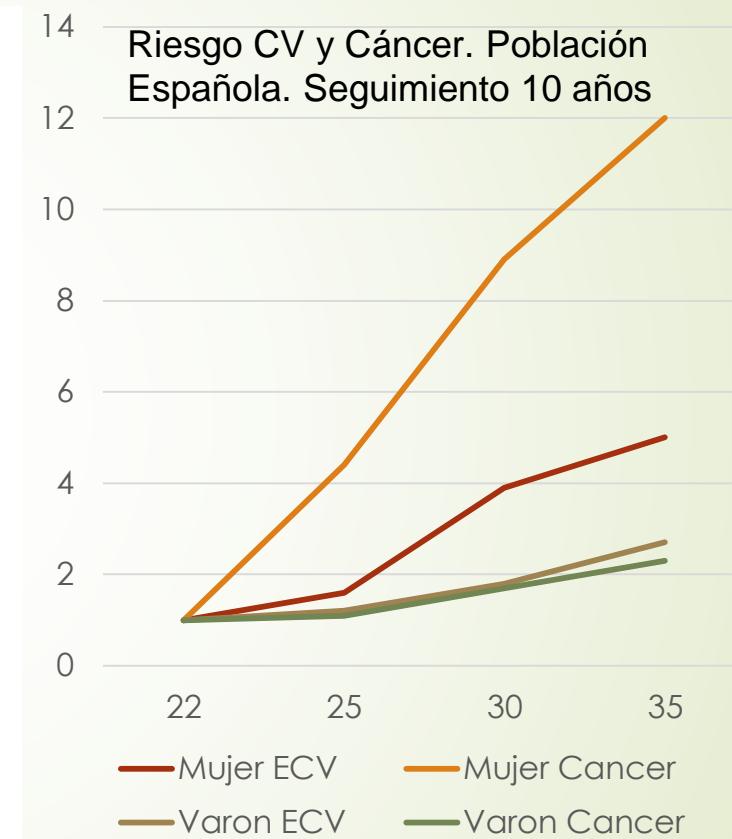
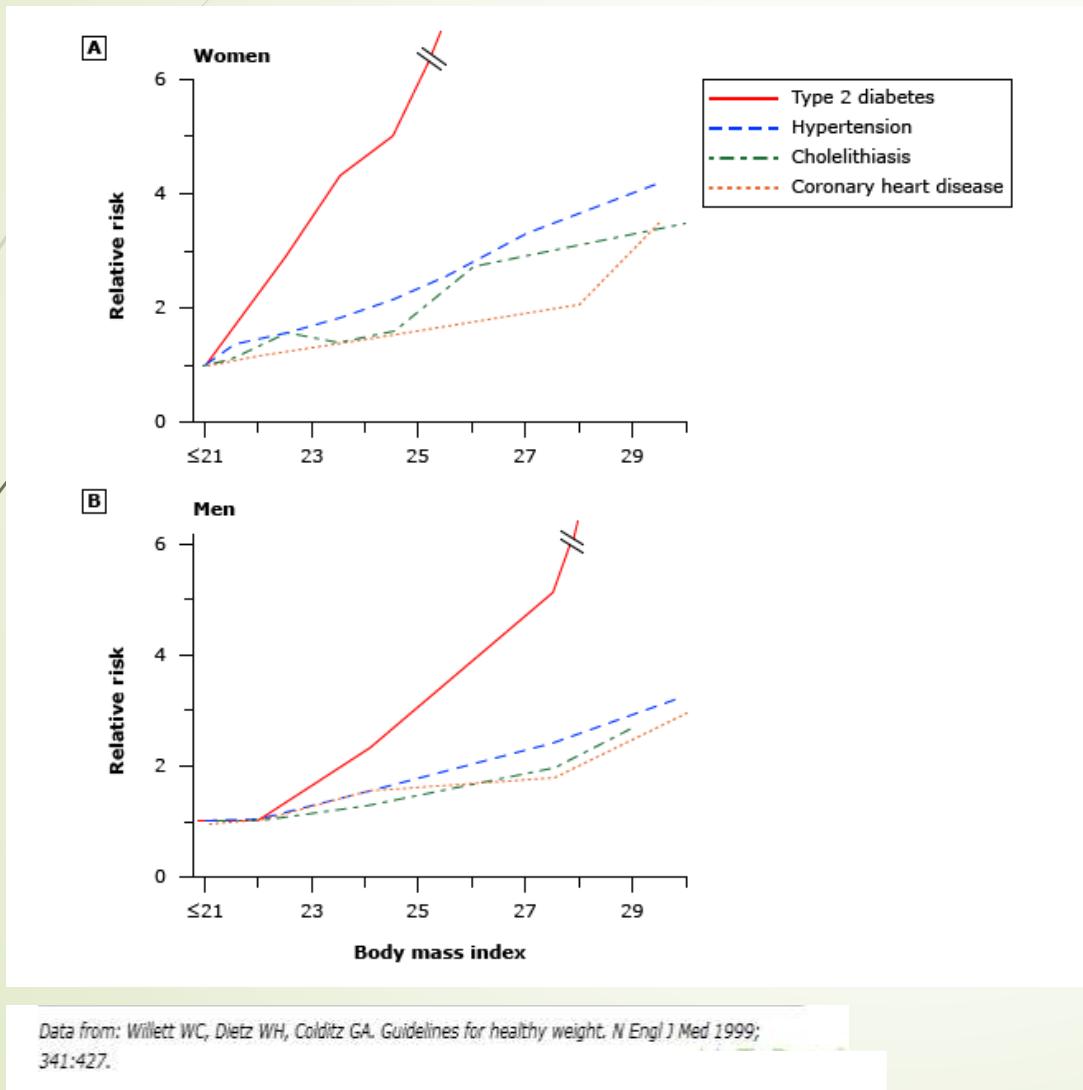
Transición a la Menopausia

ESPAÑA : Estudio ENPE 2016

- Prevalencia Obesidad en mujeres > 45 años
 - 33% (21 % de la población general)
- Prevalencia Obesidad abdominal:
 - 62%

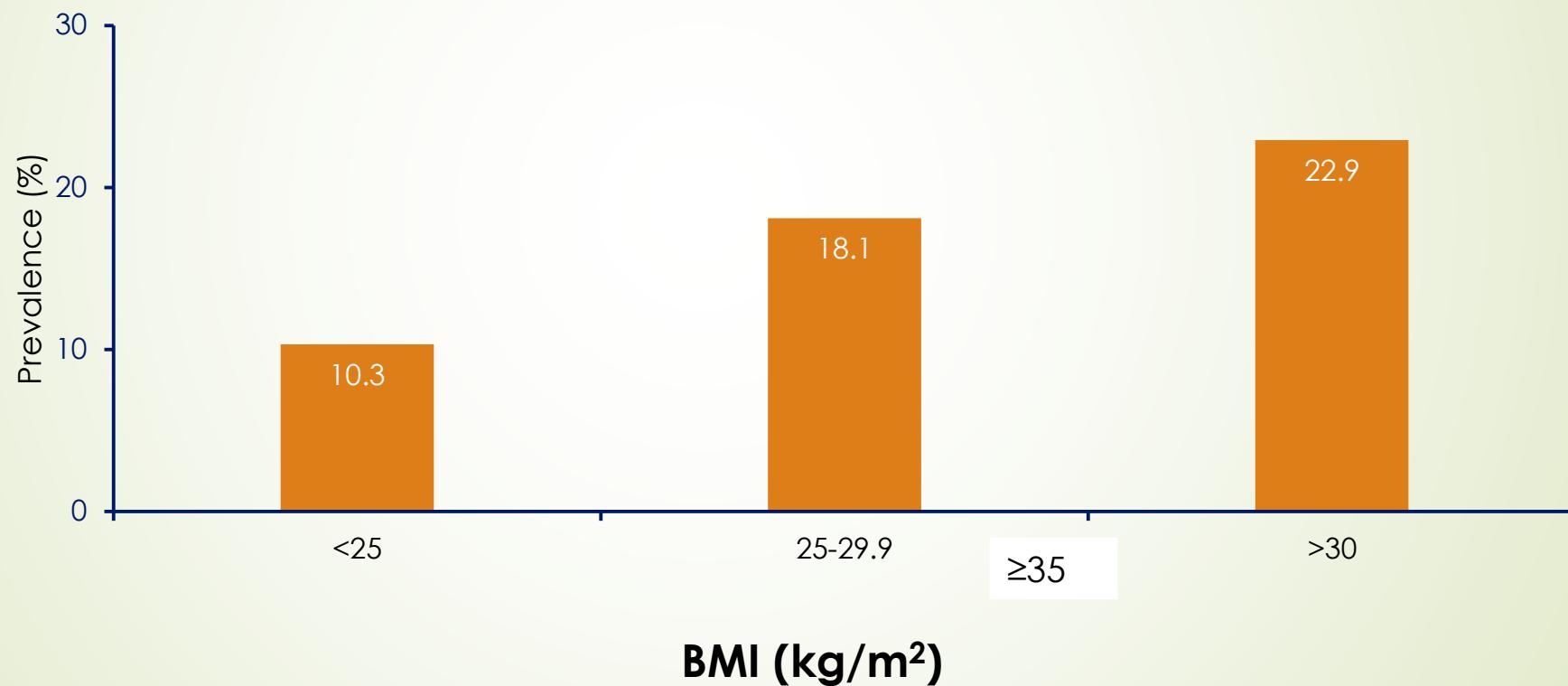
Cambios en la composición corporal. Estudio

Riesgo de enfermedad Metabólica y CV en la mujer en relación al IMC



La prevalencia de la IU se incrementa con IMC

▶ Prevalencia global de IU en mujeres > 20 años es del 17-41%



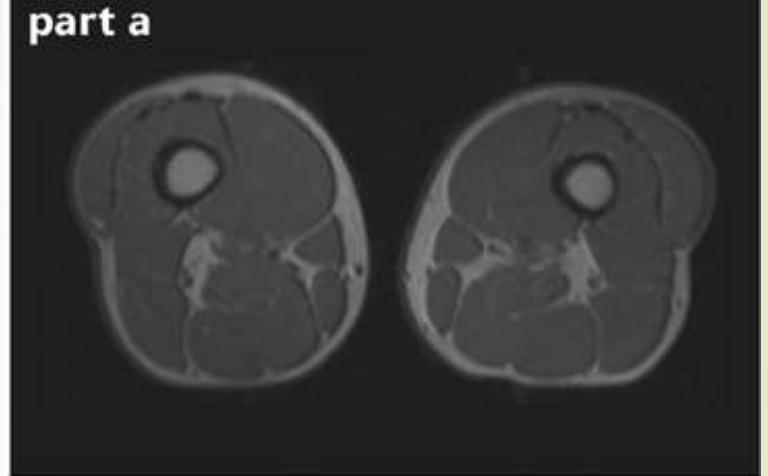
BMI, body mass index; UI, urinary incontinence

Obesidad Sarcopénica

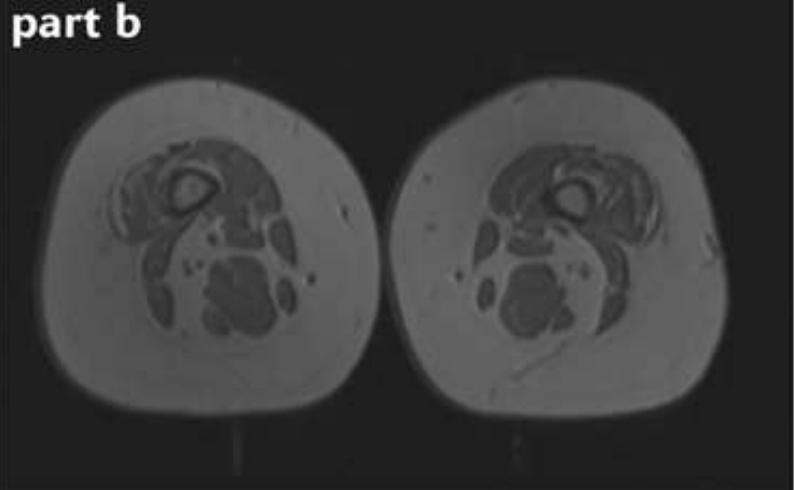
Obesidad Sarcopénica

- Perdida 1-2 % /anual de masa muscular > 45 años
- Prevalencia 25% mujeres obesas > 50 años
- Obesidad favorece perdida de masa magra y de su funcionalidad
- El sedentarismo, las dietas indiscriminadas , el efecto yoyo aumenta el riesgo de sarcopenia

part a



part b



Obesidad y Mujer Adulta- Menopausia

Cambios
Composición
Corporal

Tratamiento activo de
la obesidad

Comorbilidades

Tratamiento activo de
la obesidad
+
Enfermedades
asociadas

Sarcopenia

Ejercicio y dieta
específicos
+
Enfermedades
asociadas

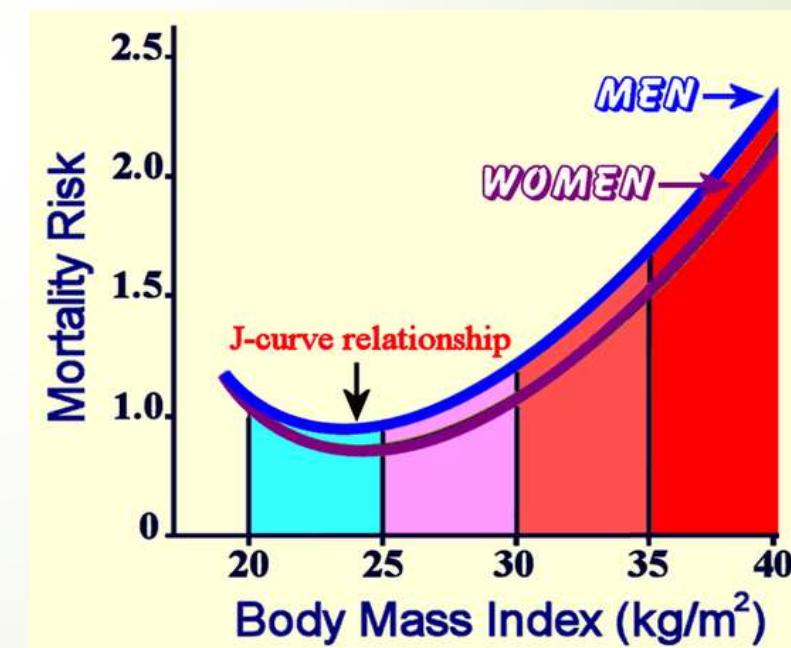
LA OBESIDAD MATA

La expectativa de vida desciende con el aumento del IMC

- IMC normal.
- ~ 80% alcanzará los 70 años

- IMC 35-40
- ~ 60% alcanzará los 70 años

- IMC 40-50
- ~ 50% alcanzará los 70 años

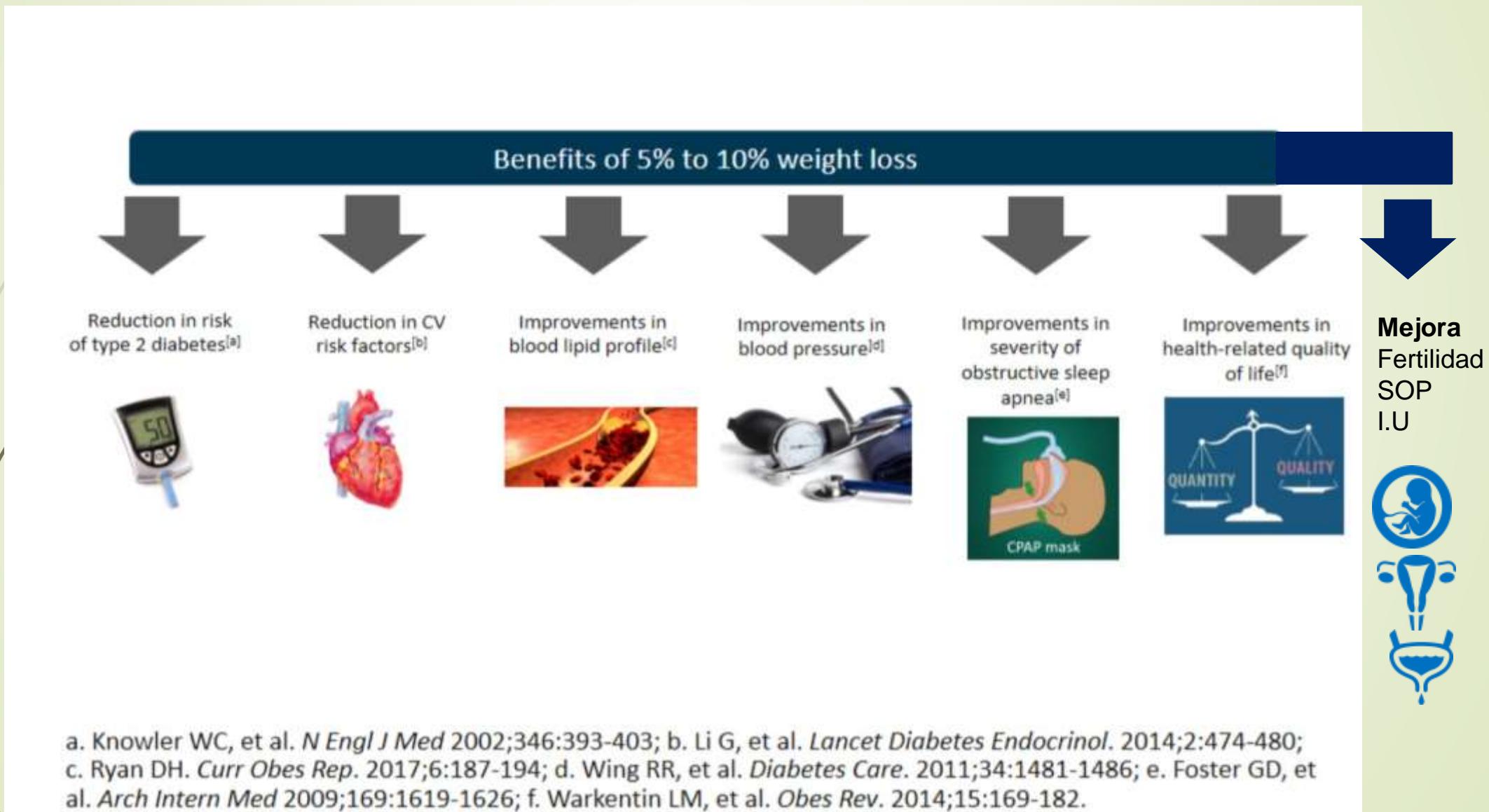


Data are based on male patients; N = 541,452.
Prospective Studies Collaboration. *Lancet*. 2009;373:1083-1096.

N Eng J Med 1999



Beneficios de la pérdida de peso



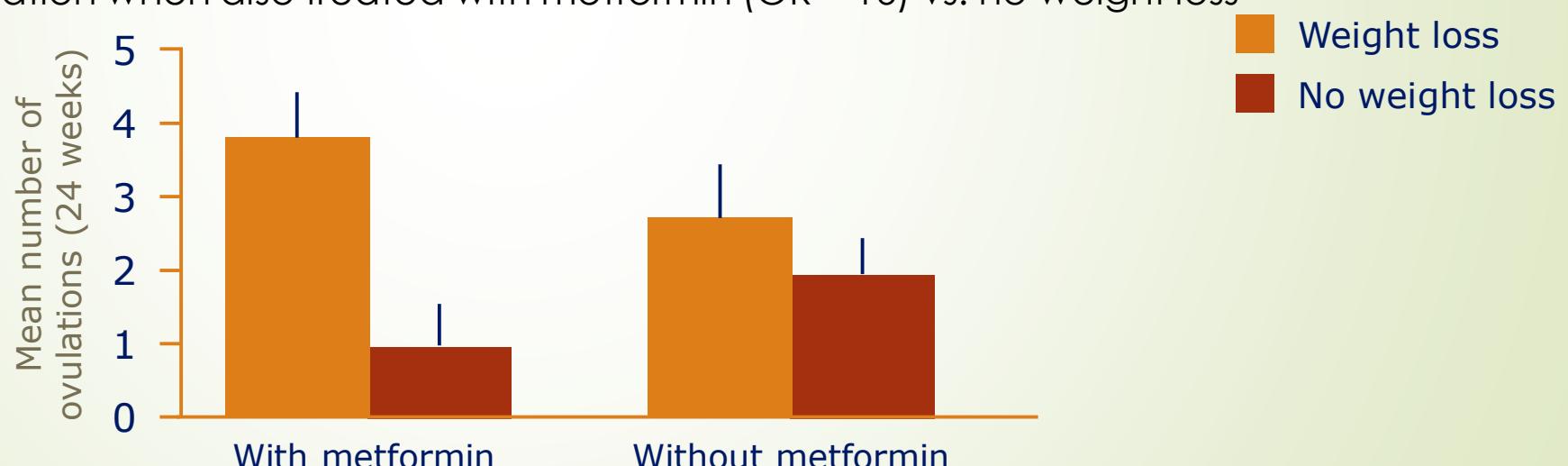
Weight loss improves fertility in women with obesity with/without PCOS

► Menstrual frequency:

- weight loss (%) is correlated to improved menstrual frequency¹

► Ovulation:

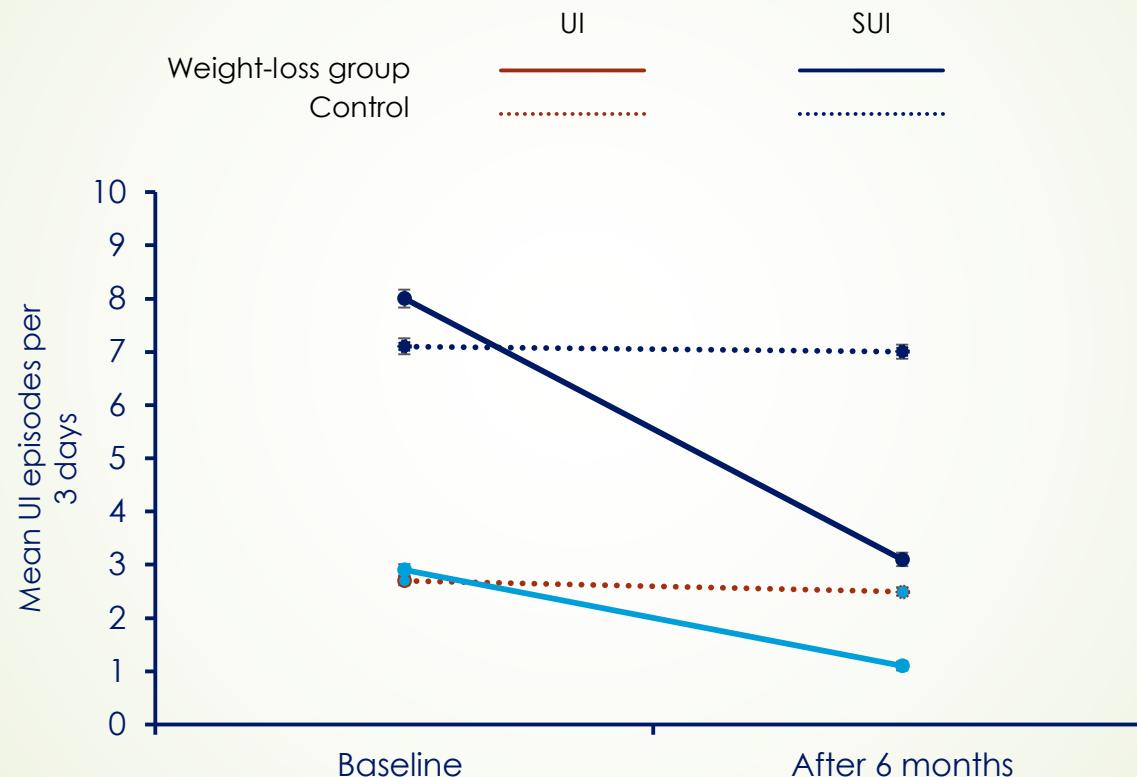
- Weight loss (~7%) is associated with return to regular ovulation ($OR \approx 9$) vs. no weight loss
- Stronger association when also treated with metformin ($OR \approx 16$) vs. no weight loss²



Data are from randomised placebo-controlled trials in 143 obese women and 38 overweight and obese women
PCOS, polycystic ovary syndrome; OR, odds ratio

Reduction of body weight reduces UI episodes

Weight loss in intervention group (low calorie diet and behavioral therapy) was 9.4% after 6 months. No weight loss in control group ($P < 0.001$)



Data is mean \pm standard error

SUI, stress urinary incontinence; UI, urinary incontinence

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD



**Plan de
Alimentación
Saludable
Adherible**



**Aumento de
la actividad
física
Vida activa
Ejercicio
fuerza**



**Cambio de
habitos
Conducta
alimentaria
Ansiedad
Sueño**

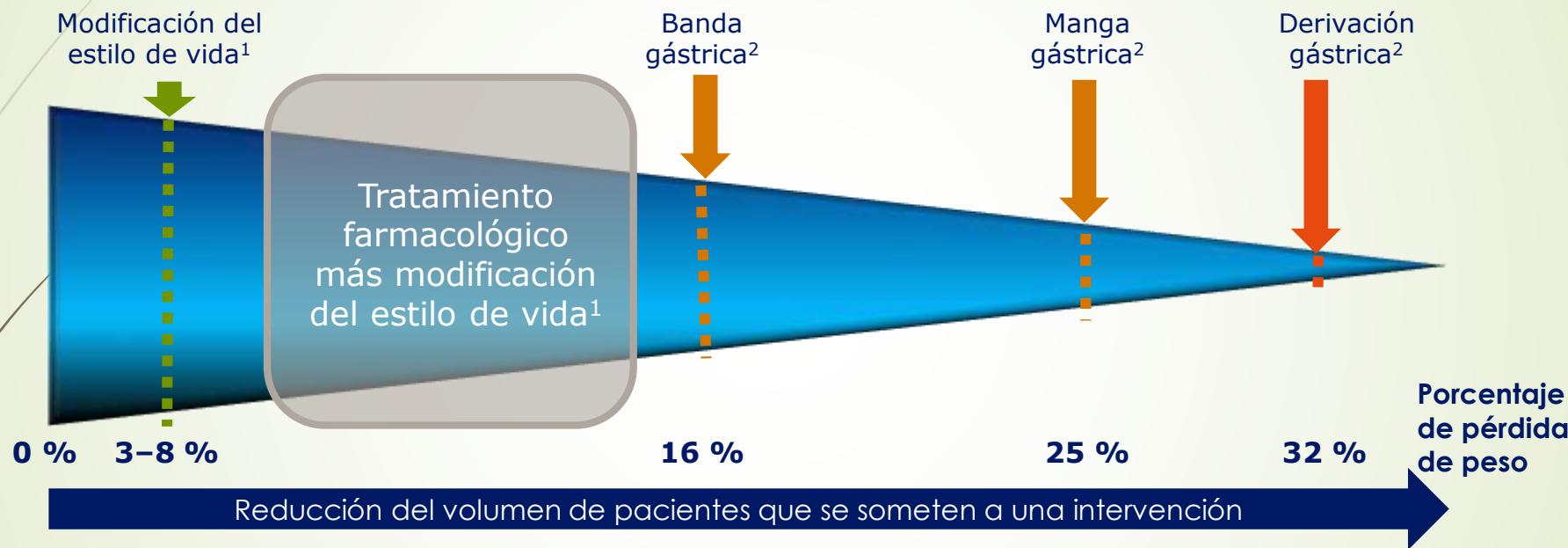


FARMACOS



**Cirugía
Bariátrica
Sleeve
Bay Pass
Gástrico
Otras**

Opciones terapéuticas para personas con obesidad

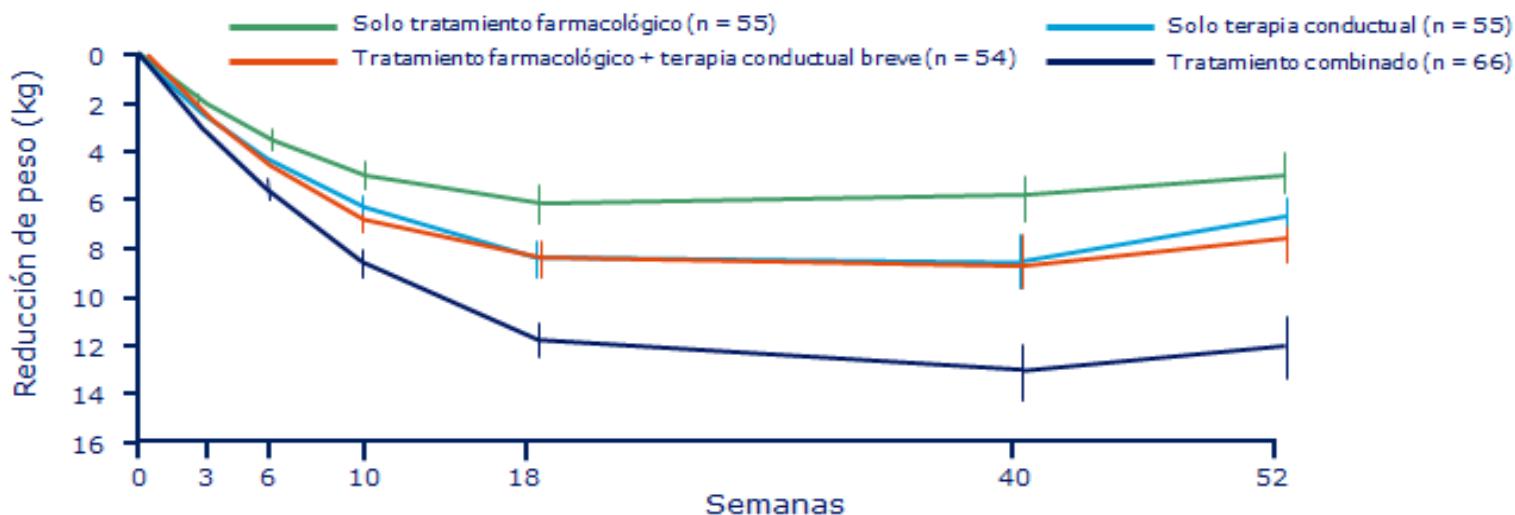


“Existe **una laguna terapéutica** para los pacientes que no responden de forma suficiente a las intervenciones en el comportamiento y en el estilo de vida y que no son candidatos viables para la cirugía bariátrica, o no desean someterse a ella. Estos pacientes **necesitan opciones adicionales** de tratamiento. Fármacos de venta con receta eficaces, **utilizados adecuadamente**, pueden ayudar a cubrir esta laguna”.³

Bibliografía: 1. Jensen MD y cols. Circulation 2014; 129:S102-38; 2. Courcoulas AP y cols. JAMA 2013; 310:2416-25; 3. George Washington University School of Public Health and Health Services 2012: Obesity Drug Outcome Measures. Disponible en: <https://publichealth.gwu.edu/pdf/obesitydrugmeasures.pdf>.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico añadido a la dieta y el ejercicio pueden ayudar a conseguir una reducción de peso importante desde el punto de vista clínico



Los datos son valores medios ± EE; en la referencia original se utilizó el término 'modificación del estilo de vida' en lugar de 'terapia conductual'. Solo tratamiento farmacológico: los pacientes recibieron sibutramina, 5–15 mg/día; solo terapia conductual: los pacientes asistieron a 30 sesiones de orientación sobre el estilo de vida; tratamiento farmacológico + terapia breve: se administró a los pacientes sibutramina, 5–15 mg/día y recibieron orientación breve sobre el estilo de vida; terapia combinada: los pacientes recibieron sibutramina, 5–15 mg/día y asistieron a 30 sesiones de orientación sobre el estilo de vida.

Bibliografía: 1. Wadden TA et al. *N Engl J Med* 2005; 353:2111–20.

LOS FÁRMACOS ANTI OBESIDAD



► La eficacia de los fármacos para tratar la obesidad FDA

- Demostrar perdidas de peso de al menos un 5% al cabo de un año en el grupo tratado frente a placebo, estadísticamente significativas.
- Demostrar que al menos un 35% de los pacientes tratados pierden mas de un 5% de peso y que esto sea el doble del grupo tratado con placebo. Esta diferencia debe ser estadísticamente significativa

Tratamiento clínico de la obesidad¹

Direcciones de la AHA/del ACC/de la TOS , Consenso SEEDO 2018

Tratamiento	Categoría de IMC (kg/m^2)				
	≥ 25	≥ 27	≥ 30	≥ 35	≥ 40
Dieta, actividad física y terapia conductual	Con enfermedades concomitantes	Con enfermedades concomitantes	+	+	+
Farmacoterapia			➤ ORLISTAT : Xenical ® ➤ BUPROPION +NALTREXONA : Misymba ® ➤ LIRAGLUTIDA 3 mg: Saxenda ®		
Cirugía				Con enfermedades concomitantes	+

- Directrices centradas en la pérdida de peso como medio de ↓ el riesgo CV
 - La dieta y el ejercicio siguen siendo la piedra angular
 - Se recomienda participar en un programa de mantenimiento de la pérdida del peso a largo plazo (≥ 1 año)
 - La cirugía puede ser apropiada tras el fracaso de la dieta/el ejercicio y la farmacoterapia

ACC, American College of Cardiology (colegio estadounidense de cardiología); AHA, American Heart Association (asociación estadounidense de cardiología); IMC, índice de masa corporal; CV, cardiovascular; TOS, The Obesity Society (sociedad para la obesidad)

Bibliografía: 1. Jensen et al. J Am Coll Cardiol 2014; 63:2985–3023.

Efectos metabólicos de liraglutida/GLP-1

Apetito¹

- ↑ Saciedad
- ↑ Sensación de plenitud
- ↓ Hambre
- ↓ Consumo de alimentos prospectivo
- ↓ Aporte energético



Efectos gástricos leves^{3,4}

- ↓ Ácido gástrico
- ↓ Vaciado gástrico

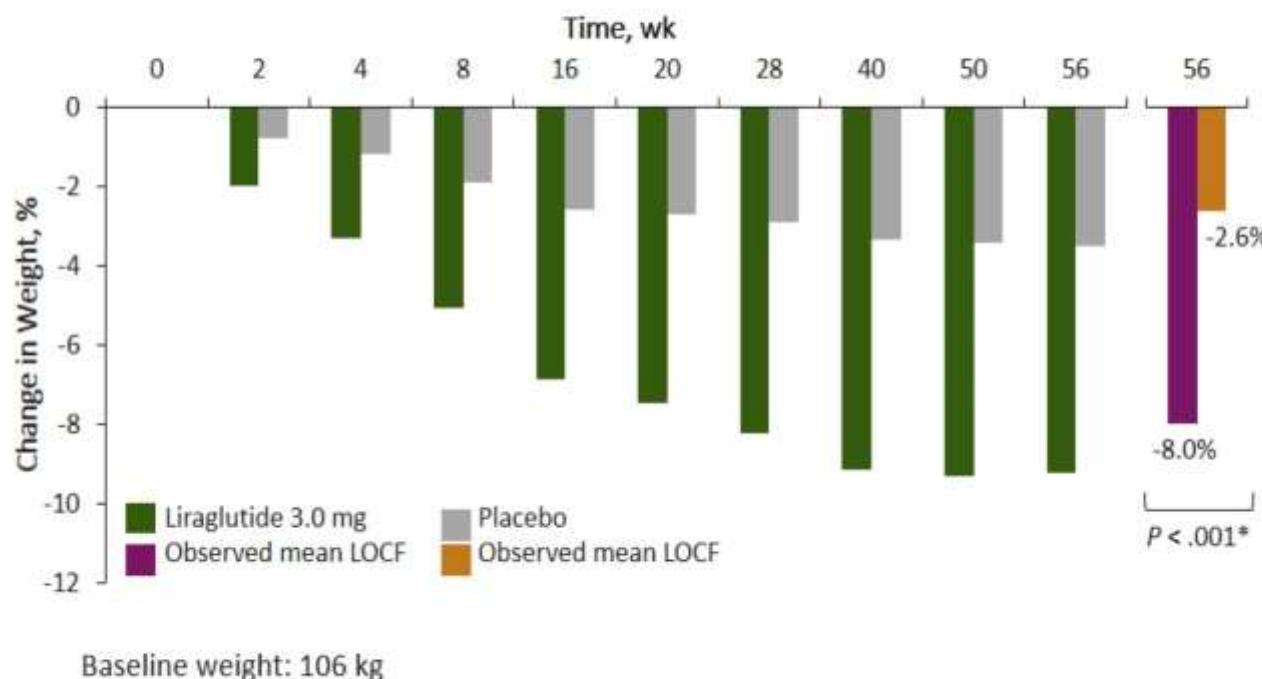
Regulación de la glucosa²

- (Dependiente de glucosa)
- ↑ Secreción de insulina
- ↓ Secreción de glucagón

GLP-1, péptido similar al glucagón tipo 1

Bibliografía: 1. Flint A et al. *J Clin Invest* 1998; 101:515–20. 2. Nauck MA et al. *Diabetologia* 1993; 36:741–4. 3. O'Halloran DJ et al. *J Endocrinol* 1990; 126:169–73.
4. Nauck MA et al. *Am J Physiol* 1997; 273:E981–8.

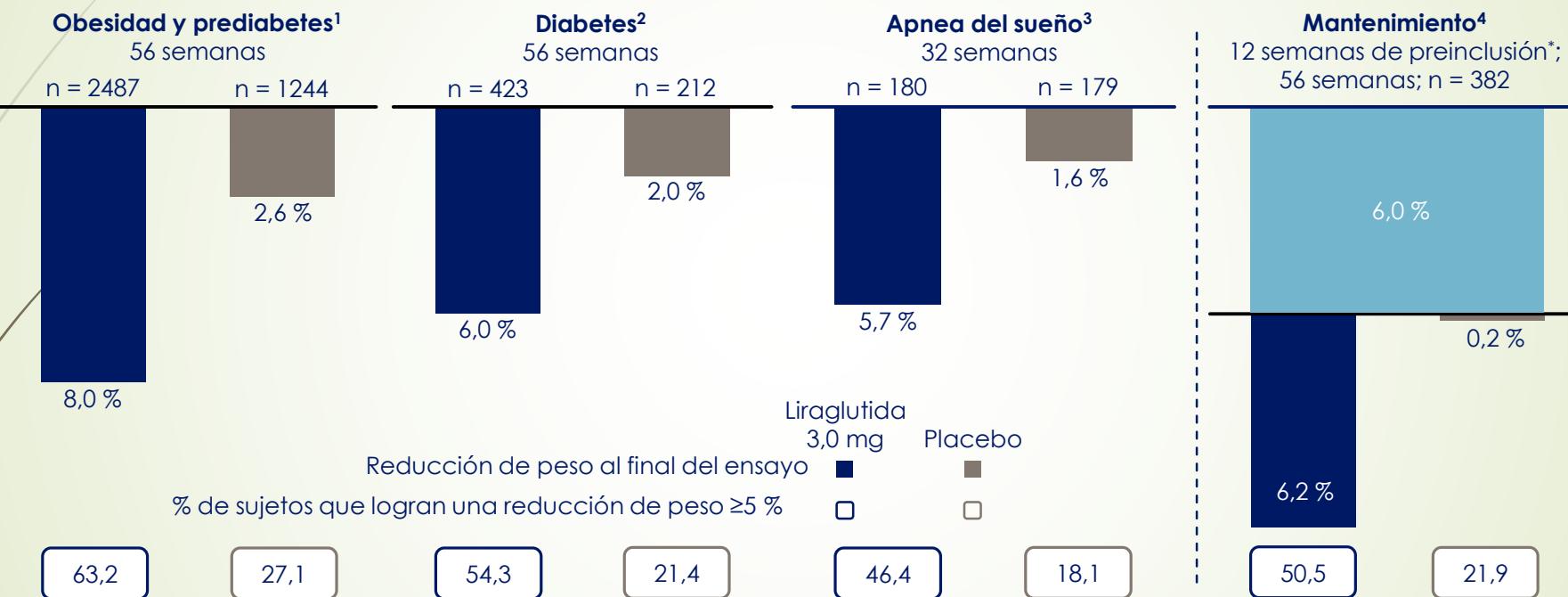
SCALE: Change in Body Weight (%), Liraglutide vs Placebo



*Statistical analysis is ANCOVA.
Pi-Sunyer X, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:11-22.

- Eficaz
- Seguro
- Pocos efectos secundarios

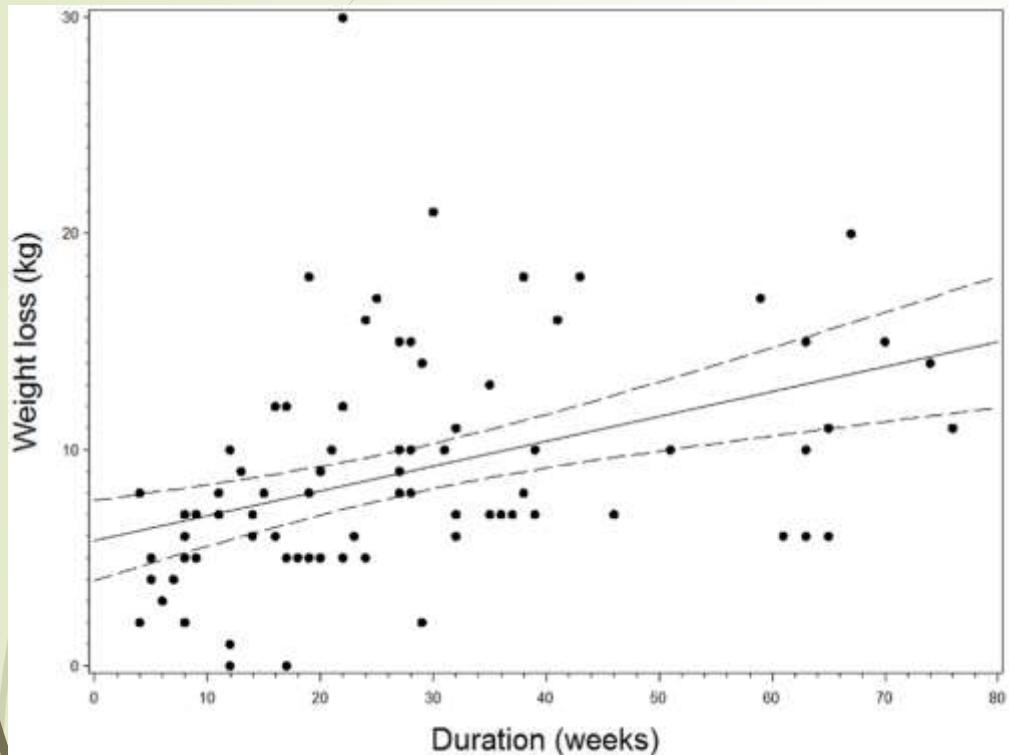
Reducción de peso en los ensayos SCALE



Los datos son medias/proportiones observadas (excepto medias de MC/proportiones estimadas del ensayo SCALE Diabetes); LOCF al final del ensayo

*dieta baja en calorías (ingesta total de energía de 1200–1400 kcal/día); LOCF, imputación de la última observación realizada (last observation carried forward); MC, mínimos cuadrados; n, número que contribuye al análisis

Liraglutida en mujeres obesas con SOP



Mejora

Menstruaciones ,
Ovulación ,
Función endotelial
Niveles Adiponectina

Disminuye

Peso corporal/ IMC
Grasa corporal total
Niveles de testosterona/andrógenos libres
PCR
Resistencia Insulina
Hígado graso

Niveles de insulina , HOMA
Grasa visceral

The effect of Liraglutide on weight los in women with PCOS síndrome
[Christina B. Rasmussen](#) Front. Endocrinol., 27 August 2014 |

Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists in the Treatment of
Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome Current Vascular
Pharmacology 2017;15

Perdida de peso con Liraglutida aumenta tasa de embarazo por FIV.



En mujeres obesas con SOP e infertilidad la Liraglutida a dosis de 1.2 mg unida a metformina preconcepcional, mejora las tasas de embarazo por transferencia de embriones y tasa de embarazo acumulada ¹



Las guías internacionales² recomiendan perder peso previo a la concepción espontánea o por FIV

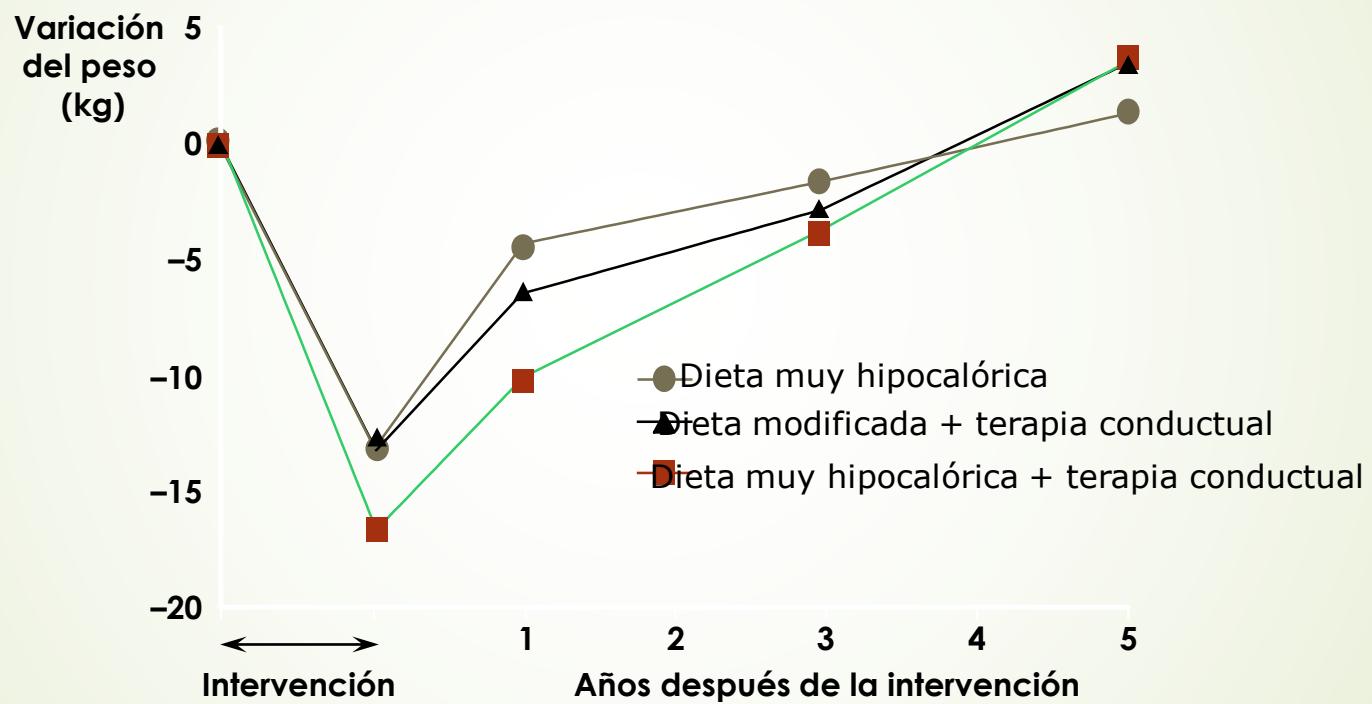
Liraglutide is not approved treatment of PCOS or infertility

Data are from randomised placebo-controlled trials in 143 obese women and 38 overweight and obese women
IVF, invitro fertilisation; PCOS, polycystic ovary syndrome;



¿Todo esto está muy bien, pero que
suele ocurrir con los pacientes que
inician un tratamiento de perdida de
peso?

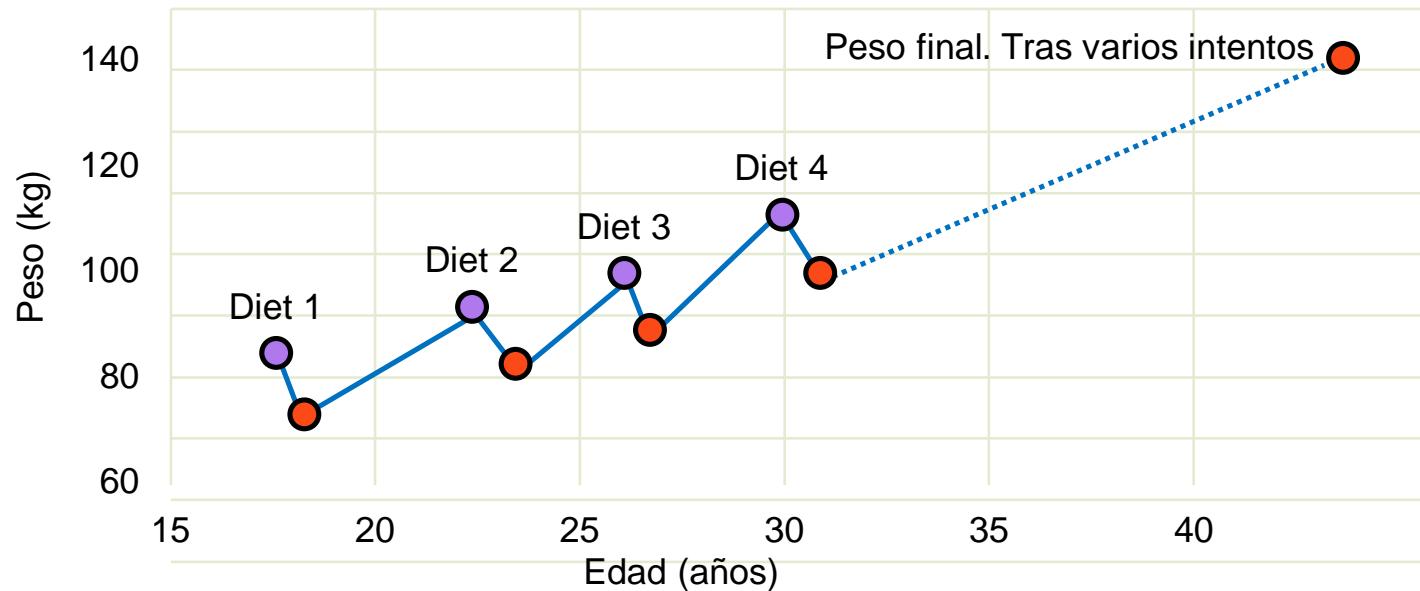
Patrones reales de pérdida de peso



Adaptado de Wadden TA. Ann Intern Med 1993; 119: 688–93, con permiso

Intentos repetidos de perder peso

Picoteos y variaciones de peso cílicas pueden ser factores de riesgo en ciertos obesos



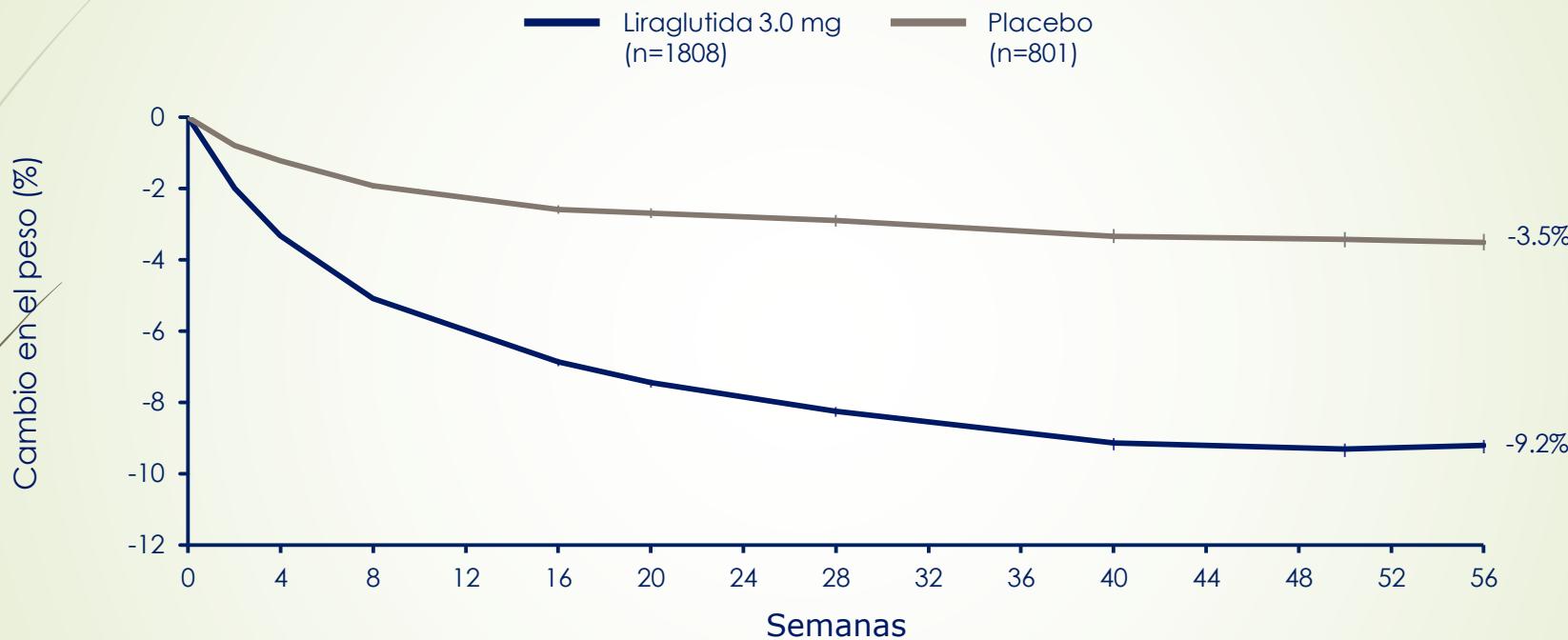
La realización repetida de diferentes dietas es una forma de Comportamiento que predomina en mujeres



¿Que ocurre si añadimos un fármaco como Liraglutida?

Liraglutida 3 mg Cambio en el peso corporal (%)

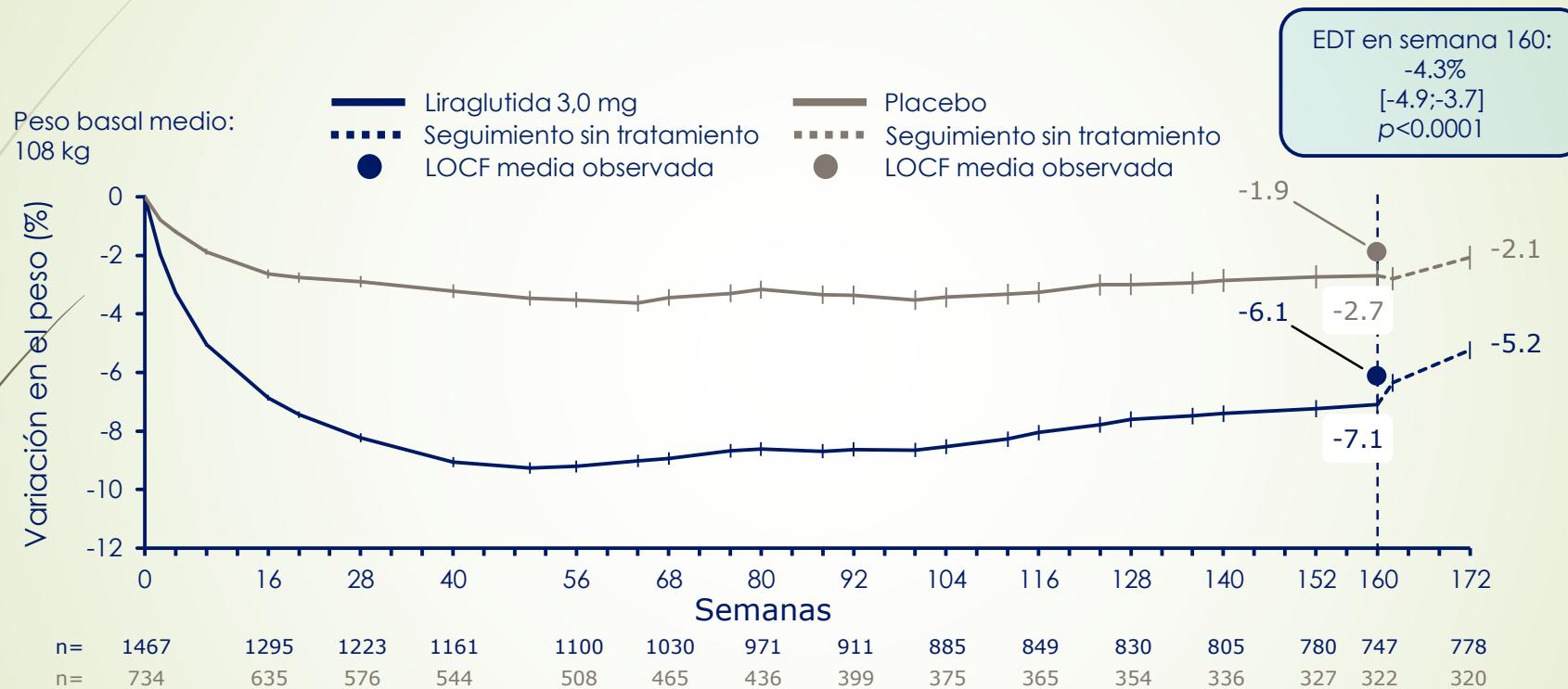
Los que completaron: 0-56 semanas



Greenway et al. Presentation at Obesity Week 4th November 2014. Presentation #: T-3027-OR

Completers, fasting visit data only. Data are observed means (\pm SE). SE, standard error

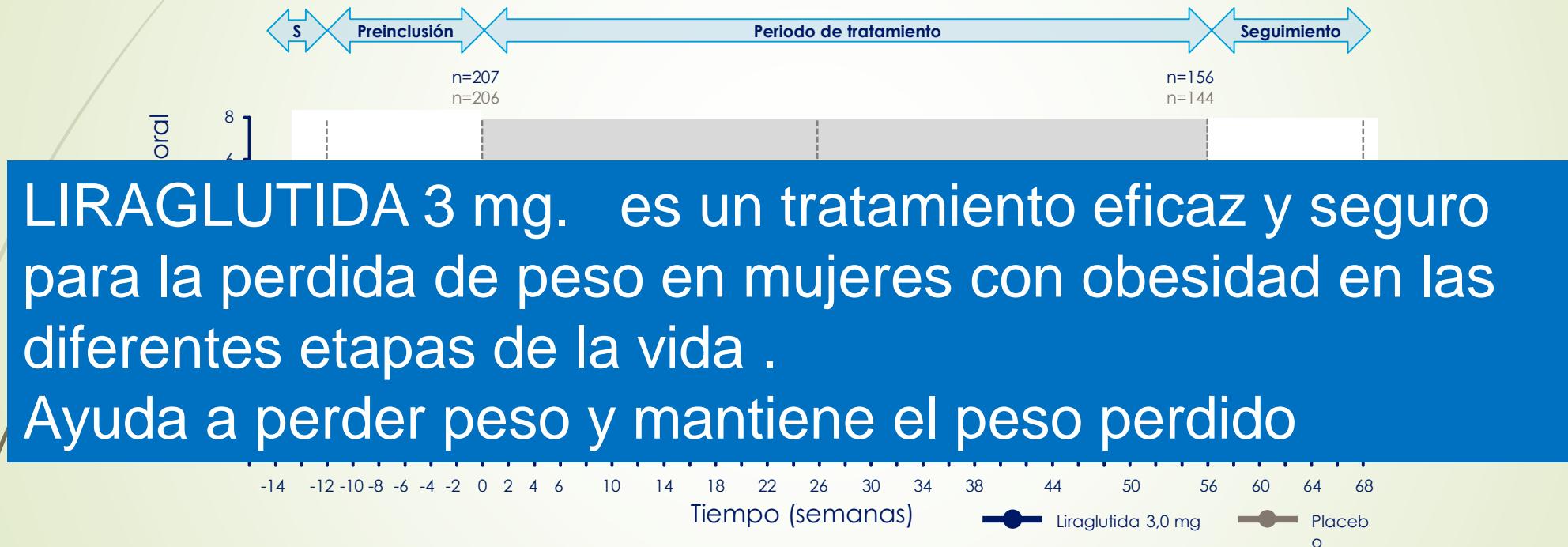
Variación del peso corporal (%) Liraglutida vs Placebo 0-172 semanas



Grupo total del análisis, sólo datos de la visita en ayunas. Las líneas son medias observadas (\pm SE).
 LOCF, última observación extrapolada; SE, standard error.

le Roux et al. Lancet 2017; (Published online Feb 22), DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)

Cambio en el peso corporal (%) Liraglutida vs placebo

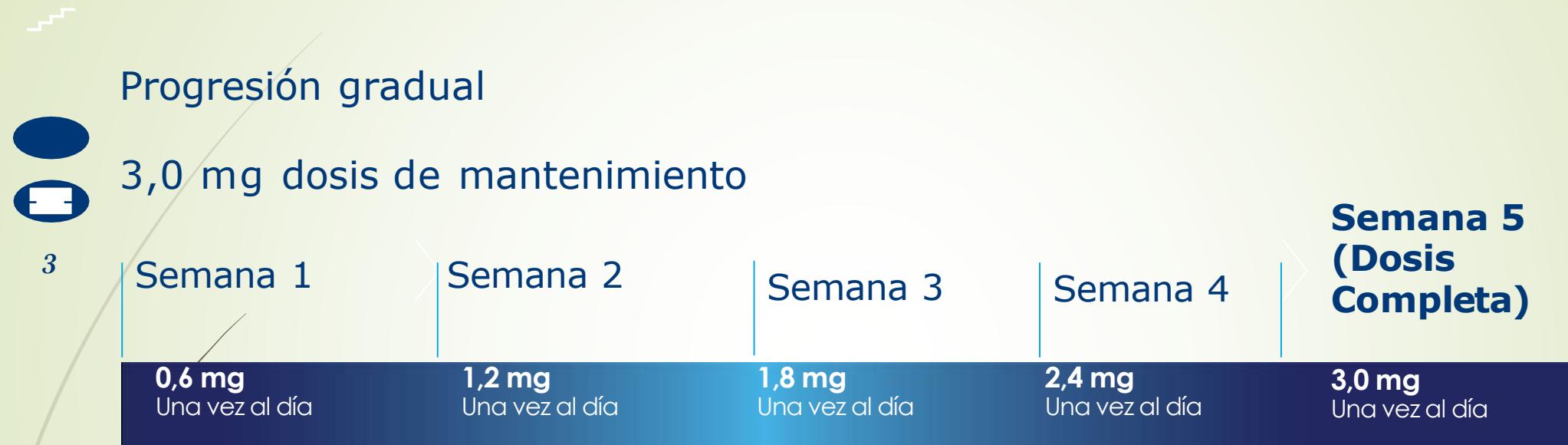


Pluma y composición



- Composición: 1 ml de la solución contiene 6 mg de liraglutida, disponible en un sistema de aplicación precargado con 3 mL cada uno.
- Puede dispensar dosis de 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg y 3 mg
- Uso subcutáneo

Esquema de dosificación:



- El incremento de la dosis debe realizarse semanalmente, de forma individualizada
- “Stop rule”: El tratamiento con una dosis diaria de 3,0 mg se debe interrumpir si después de 12 semanas los pacientes no han perdido al menos el 5% de su peso corporal inicial.

La perdida de peso es una herramienta terapéutica de Iº orden .

“No es la feria de las ocurrencias”

The collage consists of several news snippets and images from different sources:

- Top Left:** "La dieta de Lukaku con la que ha perdido tres kilos en tres semanas en Italia" (Alessio Romagnoli celebrating a goal).
- Middle Left:** "Los cinco cambios que debes hacer para tener una vida saludable, según una experta" (Jennifer Aniston).
- Bottom Left:** "Comió los mismos alimentos durante años y adelgazó 65 kilos" (A woman measuring her waist).
- Top Middle:** "La guía para adelgazar con el ayuno intermitente sin que se resienta tu salud" (A woman in a kitchen).
- Middle Middle:** "El alimento que te ayuda a adelgazar" (A close-up of bananas).
- Bottom Middle:** "Comer esta tarta puede hacer estúpido" (A slice of chocolate cake).
- Top Right:** "Cada día una dieta para adelgazar" (A woman working out).
- Middle Right:** "Este sencillo hábito puede ayudarte a adelgazar (y a tener mejores digestiones)" (A woman stretching).
- Bottom Right:** "Baile, el ejercicio con el que adelgazar y conseguir muchos otros beneficios" (A woman dancing).
- Bottom Far Right:** "El plan definitivo para perder peso: 12 trucos para adelgazar en 12 semanas" (A person on a scale).
- Bottom Center:** "Las maneras de quemar grasa más rápidamente, según los expertos" (A woman measuring her waist).
- Bottom Far Left:** "Lo que debes comer a primera hora de la mañana para adelgazar" (A couple smiling).
- Bottom Center Far Left:** "Alí entrenan los famosos: habla uno de sus preparadores" (A woman working out).
- Bottom Far Left Far Left:** "La dieta Omad: comer una vez al día es efectivo para adelgazar?" (A woman eating fruit).
- Bottom Far Left Far Right:** "Los mejores ejercicios físicos para perder la grasa de la barriga (y funcionan)" (A person doing sit-ups).

conclusiones

1. La obesidad es una enfermedad neuro-metabólica crónica y compleja , que se diagnostica tarde y se trata poco y mal
2. Causa gran sufrimiento y morbilidad en los que la padecen siendo las mujeres especialmente vulnerables
3. La obesidad debe tratarse activamente con todas las herramientas disponibles como cualquier otra enfermedad
4. Disponemos de fármacos para su tratamiento que bien utilizados son eficaces y seguros

Danke
grazzi
Gracias
Děkuju
Kiitos
Asante
Teşekkür
Dank u
Merci takk
terima kasih
Grazie

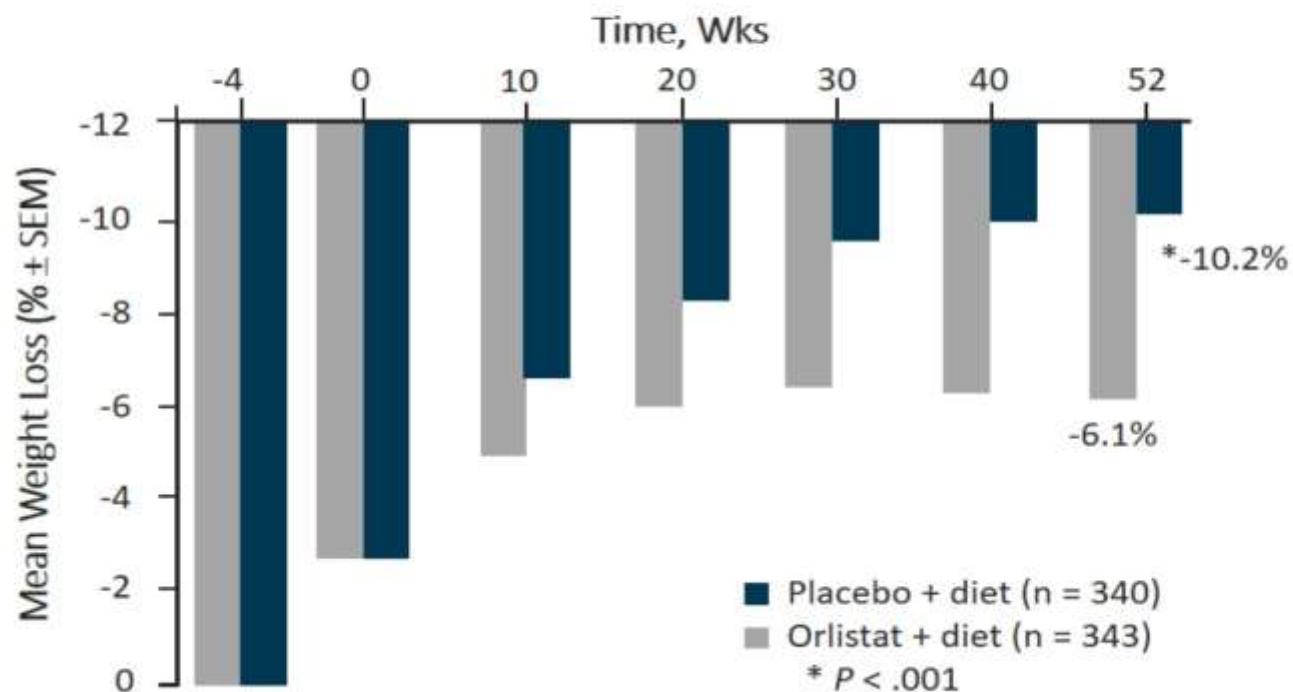
Obrigado
köszönöm
nuqneH
Di jamädi
d'akujem
vā mulțumesc

paldies
Nib óolal

Gràcies
Aitäh
ua tsaug
Tack
ederiz

Hvala ti
Hvala
Dziękuje
Mesi

Orlistat-Induced Weight Loss and Maintenance at 1 Year

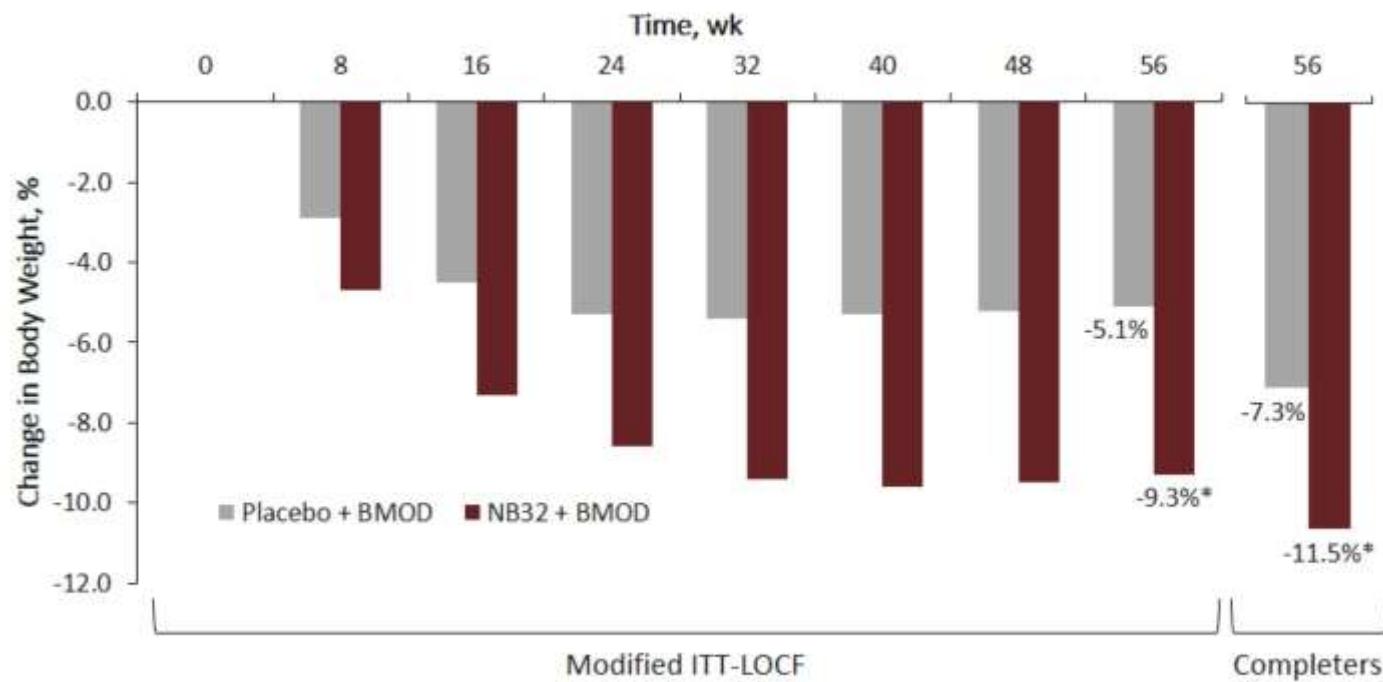


- Baja eficacia
- Esteatorrea

Sjöström L, et al. *Lancet*. 1998;352:167-172.

- Selección de pacientes
- Efectos secundarios
- Mala tolerancia

Percentage Weight Loss From Baseline for the Modified ITT-LOCF Population and the Completer Population: Naltrexone + Bupropion vs Placebo



* $P < .001$

Wadden TA, et al. *Obesity*. 2011;19:110-120.

Definición de obesidad



El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

El índice de masa corporal (IMC). Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2).



<18
Bajo peso

18.5-25
normal

25 -29.9
sobrepeso

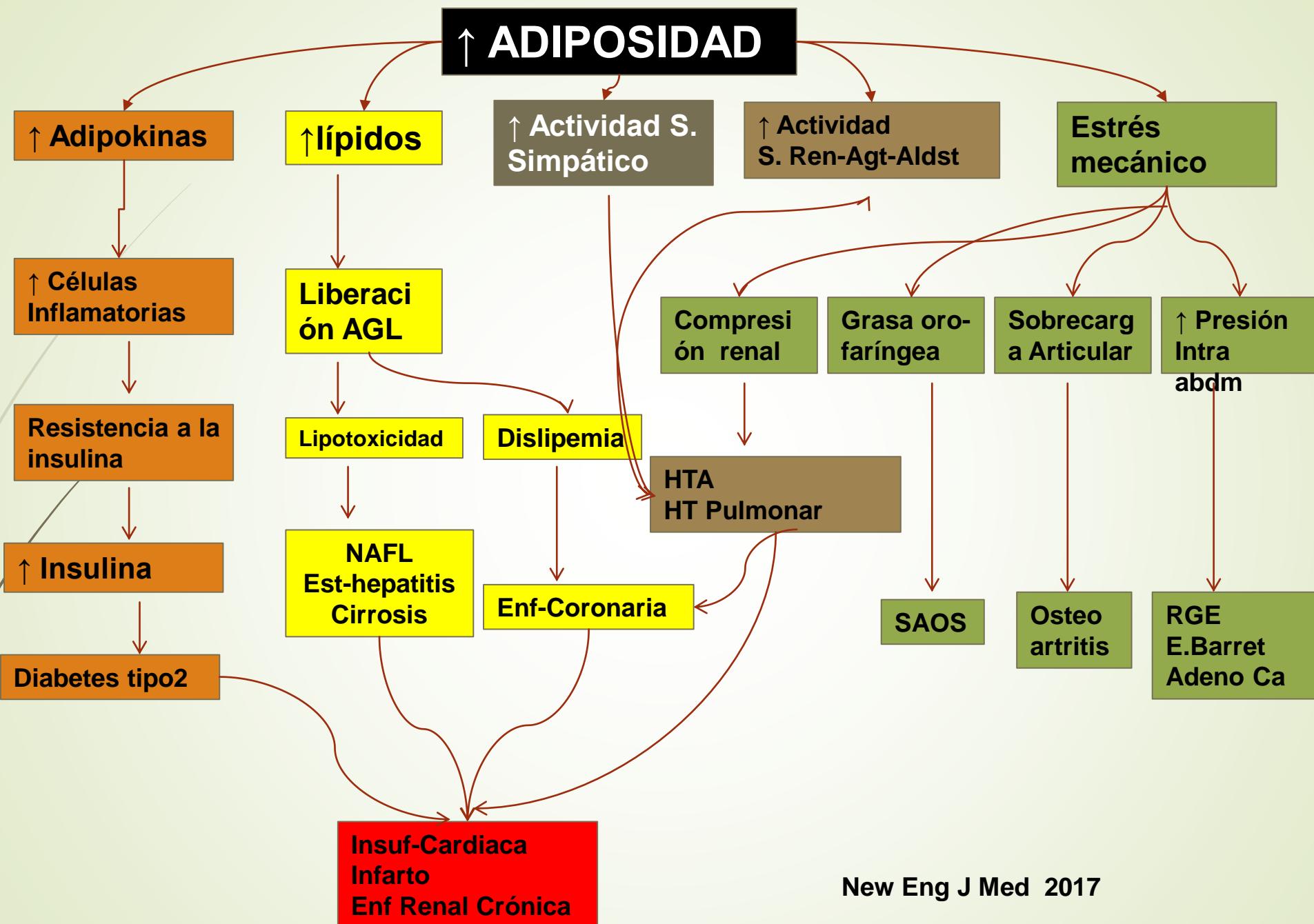
30-40
OBESIDAD
> 40
Ob. mórbida

Problema de dimensiones epidémicas



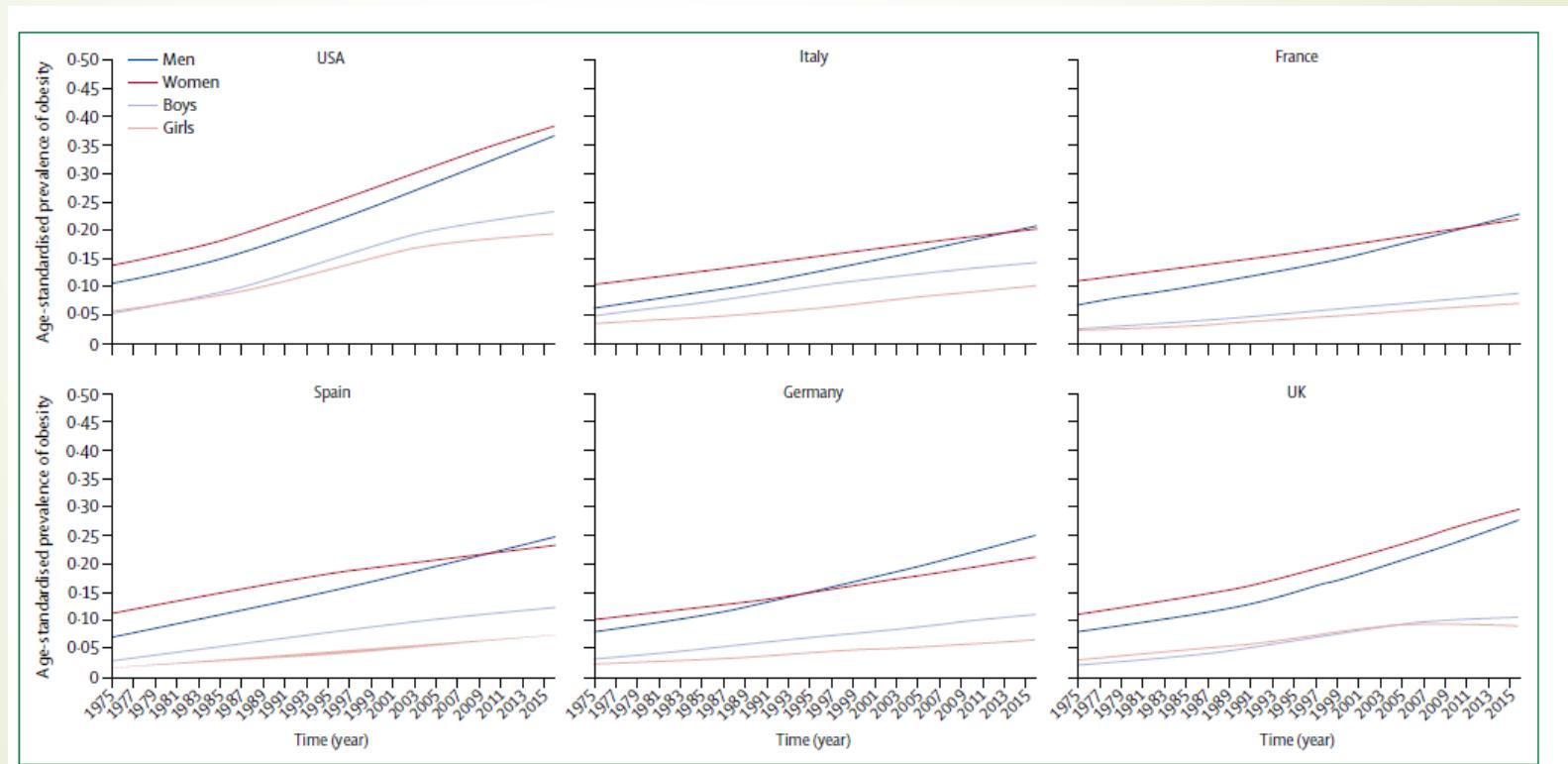
1 de cada 4 adultos es
OBESO





AVANCE DE LA OBESIDAD EN EL MUNDO

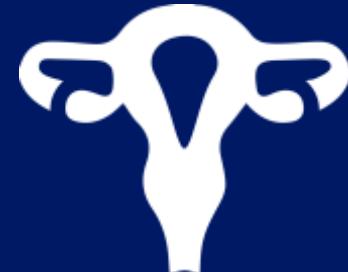
The Lancet 2019



Risk factors for UI in women



Pregnancy and
childbirth



Hysterectomy



Overweight



Age

Management of PCOS

Lifestyle management is the first-line treatment for PCOS



Lifestyle

Healthy eating and physical activity

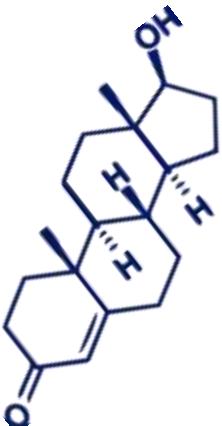
Metabolic dysfunction



5-10% weight loss in women with obesity

- Oral contraceptive pills
- Metformin

Hyperandrogenism



- Anti-androgens



PCOS for fertility indication

- Ovulation induction agents*
- Gonadotropins
- Laparoscopic ovarian surgery
- Bariatric surgery and anti-obesity medications^Ω

*: letrozole, metformin and clomiphene citrate (off label in some countries); Ω, should be considered an experimental therapy in women with PCOS for the purpose of improving fertility, with risk to benefit ratios currently too uncertain to advocate this as fertility therapy

La Perdida de peso mejora rasgos clinicos y salud metabolica global en mujeres con SOP.



Reduce niveles insulina



Desciende Resistencia a la insulina ²



Desciende niveles de andrógenos ³



Mejoran ciclos menstruales y fertilidad



Mejora psicologica^{3,4}



Reduce DM2 y riesgo CV ⁵



Reduce hirsutismo, acne y alteraciones de la piel³

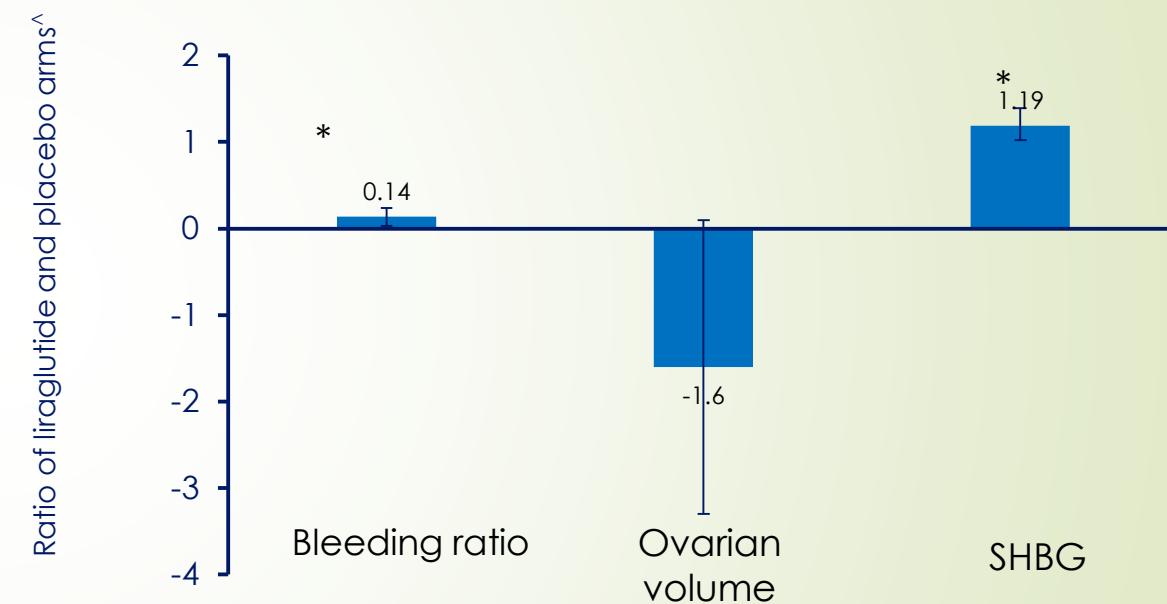
CVD, cardiovascular disease; T2D, type 2 diabetes

1. Tolino et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005 Mar 1;119(1):87-93; 2. Panidis et al. Fertil Steril 2008; 89(4): 899-906; 3. Dokras et al. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(8): 2966-2974; 4. Thomson et al. Fertil Steril 2010; 94(5): 1812-1816; 5. Wild et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(5): 2038-2049

Liraglutide treatment improves markers of ovarian function in women with PCOS

Liraglutide treatment was associated with:

- Improved bleeding ratio compared to placebo treated women
- Decrease in free testosterone
- Trend towards lower ovarian volume
- Mean weight loss of 5.2 kg from baseline (95% CI 3.0 to 7.5, $P < 0.0001$)



* $p \leq 0.05$; ^ mixed model statistical analysis

Data presented is difference between treatment groups, mixed model (crude), error bars are 95% CI

Bleeding ratio was defined as number of menstrual bleedings divided by study period (months). A bleeding ratio of 1.0 corresponds to six menses in six months, i.e. a cycle length of 30.4 days;

SHBG, sex hormone binding globulin