

Vaihdevuosistatuksen yhteys lihasmassaan ja toimintakykyyn 47 – 55 -vuotiailla naisilla

Laura Vilén

Gerontologian ja kansanterveyden

pro gradu –tutkielma

Kevät 2018

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

TIIVISTELMÄ

Vilén, L. 2018. Vaihdevuosistatuksen yhteys lihasmassaan ja toimintakykyyn 47 – 55 -vuotiailla naisilla. Jyväskylän yliopisto, Gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -tutkielma, 52s.

Ikääntymisen myötä tapahtuva lihasmassan väheneminen heikentää ikääntyneiden toimintakykyä. Vaihdevuodet ovat normaali naisen ikääntymiseen liittyvä ajanjakso, johon liittyvillä hormonaalisilla muutoksilla saattaa olla vaikutusta lihasmassan vähenemiseen jo keski-iässä. Tämän poikkileikkausaineistoa hyödyntävän tutkielman tarkoitus oli selvittää, onko 47 - 55 -vuotiaiden naisten vaihdevuosistatuksen ja lihasmassan välillä yhteyttä sekä onko vaihdevuosien, lihasmassan ja toimintakykyä mittaavien käden puristusvoiman ja maksimaalisen kävelynopeuden välillä yhteyttä. Tutkielman tarkoituksena oli myös selvittää sarkopenian esiintyvyyttä eri vaihdevuosiryhmissä.

Tutkielman aineisto koostui Jyväskylän yliopiston Gerontologian tutkimuskeskuksen ja Liikuntatieteellisen tiedekunnan Estrogeeni, vaihdevuodet ja toimintakyky (ERMA) -tutkimuksen alkumittausaineistosta. Tutkittavat jaettiin verinäytteestä mitattujen hormonipitoisuuksien ja vuotopäiväkirjan perusteella neljään ryhmään: pre-menopausi (n=237), aikainen perimenopausi- (n=182), myöhäinen perimenopausi- (n=193) ja postmenopausisryhmään (n=290). Lihasmassa (kg) mitattiin DXA-mittauksella. Käden puristusvoima (kg) mitattiin voimadynamometrillä ja maksimaalinen kävelynopeus (m/s) 10 metrin matkalta. Vaihdevuosiryhmien välisiä keskiarvoeroja tarkasteltiin yksisuuntaisella varianssianalyysillä, χ^2 -testillä, Kruskal-Wallis testillä ja kovarianssianalyysillä (ANCOVA), jossa kovariaatteina olivat fyysinen aktiivisuus ja rasvamassa.

Tutkielman tulosten mukaan vaihdevuosistatus oli yhteydessä lihasmassaan (kg), lihasmassaindeksiin (kg/m^2) ja käden puristusvoimaan ($p < 0.001$). Lihasmassassa pre-menopausisryhmän keskiarvo ($43.0 \pm 4.3 \text{ kg}$) oli korkeampi kuin myöhäisen perimenopausin ($41.8 \pm 4.5 \text{ kg}$, $p = 0.002$) ja postmenopausisryhmän keskiarvot ($41.5 \pm 4.1 \text{ kg}$, $p < 0.001$). Myös lihasmassaindeksissä pre-menopausisryhmän keskiarvo ($6.7 \pm 0.6 \text{ kg}/\text{m}^2$) oli korkeampi kuin sekä myöhäisen perimenopausisryhmän ($6.6 \pm 0.6 \text{ kg}/\text{m}^2$, $p = 0.043$) että postmenopausisryhmän keskiarvo ($6.5 \pm 0.6 \text{ kg}/\text{m}^2$, $p = 0.001$). Käden puristusvoimassa pre-menopausisryhmän keskiarvo ($31.3 \pm 6.0 \text{ kg}$) ja aikaisen perimenopausisryhmän keskiarvo ($32.2 \pm 6.1 \text{ kg}$) olivat korkeammat kuin postmenopausisryhmän keskiarvo ($30.0 \pm 5.4 \text{ kg}$, $p < 0.001$). Pre-sarkopenian esiintyvyys oli pre-menopausisryhmässä 2.9%, aikaisessa perimenopausisryhmässä 2.1%, myöhäisessä perimenopausisryhmässä 3.1% ja postmenopausisryhmässä 5.8%. Sarkopenian esiintyvyys oli aikaisessa - ja myöhäisessä perimenopausissa 0.5%.

Näyttää siltä, että mitä pidemmälle vaihdevuodet etenevät, sitä vähemmän on lihasmassaa, mikä edelleen näyttää olevan yhteydessä myös käden puristusvoimaan. Tulosten perusteella sarkopenian esiintyvyys eri vaihdevuosiryhmissä oli erittäin alhainen, mutta menopausi-ikää lähestyvien naisten olisi kuitenkin viimeistään tässä vaiheessa kiinnitettävä huomiota lihasmassaa ylläpitäviin elintapoihin.

Avainsanat: ikääntyminen, käden puristusvoima, kävelynopeus, DXA-mittaus, sarkopenia, menopausi, FSH, 17β -estradioli, E_2 , SMI

ABSTRACT

Vilén, L. 2018. The association of menopause status with muscle mass and physical performance in women aged 47 – 55 years. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Gerontology and Public Health, Master's thesis, 52 pp.

Aging declines muscle mass which is associated with impairments in physical performance. Menopause is a normal period in women's life and menopause related hormonal changes could cause decline in muscle mass already in middle-age. A cross-sectional data was used in this study. The aim was to determine the association of menopause status with muscle mass and physical performance, as well as, to determine the prevalence of sarcopenia in different menopause status.

This study is based on the baseline data of Estrogenic Regulation of Muscle Apoptosis (ERMA)-study. Women aged from 47 to 55 years were assigned to pre (n=237)-, early peri (n=182)-, late peri (n=193) - and postmenopausal (n=290) groups based on their hormonal status and menstrual diary. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) was used to measure muscle mass (kg), a dynamometer to measure grip strength and a walking speed test of 10-meter distance to measure maximal gait speed (m/s). One way anova, χ^2 -test, Kruskal-Wallis test and analysis of covariance (ANCOVA) were used to delineate differences between menopausal groups. Used covariates were physical activity and fat-mass. Linear regression models were constructed to estimate the association of gait speed and grip strength with other variables.

In the present study, menopause status was significantly associated with muscle mass, muscle mass index and grip strength ($p < 0.001$). Significant group differences in muscle mass were between premenopausal (43.0 ± 4.3 kg) and late perimenopausal (41.8 ± 4.5 kg, $p = 0.002$) and postmenopausal group (41.5 ± 4.1 kg, $p < 0.001$). The muscle mass index differed between the pre-menopausal (6.7 ± 0.6 kg/m²) and late perimenopausal (6.6 ± 0.6 kg/m², $p = 0.043$) and postmenopausal group (6.5 ± 0.6 kg/m², $p = 0.001$). Also, the grip strength differed between pre-menopausal (31.3 ± 6.0 kg) and postmenopausal group (30.0 ± 5.4 kg, $p < 0.001$). In addition, early perimenopausal group (32.2 ± 6.1 kg) differed from the postmenopausal group ($p < 0.001$). In the present study, 2.9% of pre-menopausal, 2.1 % of early perimenopausal, 3.1 % of late perimenopausal and 5.8% of postmenopausal women were classified as having pre-sarcopenia. 0.5 % of early perimenopausal and 0.5 % of late perimenopausal women were classified as having sarcopenia.

It seems that the further the menopausal stage progresses, the less muscle mass, which still seems to affect the grip force. Based on the results, women approaching menopause should at least pay attention to muscle mass maintaining lifestyles.

Keywords: ageing, grip strength, gait speed, DXA, sarcopenia, FSH, 17 β -estradiol, E₂, SMI

KÄYTETYT LYHENTEET

AL	adductor longus, pitkä lähentäjälihas
ALM	appendicular lean mass, kehon rasvaton kudος
AM	adductor magnus, iso lähentäjälihas
BMI	body mass index, kehon massaindeksi
BFI	biceps femoris, kaksipäinen reisilihas
DXA	dual-energy X- ray absorptiometry, kaksienergisен röntgensäteen absorptiometria
E ₁	estroni
E ₂	17β-estradioli
E ₃	estrioli
EWGSOP	The European Working Group on Sarcopenia in Older People
FNIH	The Foundation for the National Institutes of Health
FSH	follikkeliä stimuloiva hormoni
GR	gracilis, hoikkalihas
LH	luteinisoiva hormoni
RF	rectus femoris, suora reisilihas
SAR	sartorius, räätälinlihas
SM	semimembranosus, puolikalvoinen lihas
SMI	skeletal muscle mass index, lihasmassaindeksi
ST	semitendinosus, puolijänteinen lihas
VI	vastus intermedius, keskimmäinen reisilihas
VL	vastus lateralis, ulompi reisilihas
VM	vastus medialis, sisempi reisilihas
WHO	The World Health Organization

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 LUURANKOLIAKSEN VANHENEMISMUUTOKSET	2
2.1 Luurankoliuksen rakenne	2
2.2 Luurankoliuksen toiminta	4
2.3 Ikääntymiseen liittyvät massan ja koostumuksen muutokset lihaskudoksessa.....	4
2.3.1 Sarkopenian määritelmä, etiologia ja prevalenssi.....	7
3 HORMONAALINEN IKÄÄNTYMINEN.....	10
3.1 Vaihdevuosien määritelmä.....	10
3.2 Estrogeenit	11
3.3 Progesteroni	12
3.4 Follikkelia stimuloiva hormoni (FSH) ja luteinisoiva hormoni (LH).....	13
3.5 Vaihdevuosien hormonimuutokset	14
4 HORMONAALISEN IKÄÄNTYMISEN VAIKUTUKSET JA YHTEYDET LIAKSEN VANHENEMISMUUTOKSIIN.....	16
4.1 Naissukuhormonien vaikutukset ja yhteydet lihaskudokseen.....	16
4.2 Vaihdevuosiin liittyvien hormonaalisten muutosten vaikutukset ja yhteydet lihasmassaan	18
5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET.....	20
6 AINEISTO JA MENETELMÄT	21
7 TULOKSET	27
8 POHDINTA	31
LÄHTEET.....	36

1 JOHDANTO

Useiden tutkimusten mukaan ikääntymisen myötä tapahtuva lihasmassan väheneminen, sarkopenia, heikentää ikääntyvän ihmisen toimintakykyä ja on kasvava ongelma ikääntyvässä yhteiskunnissa (Bijlisma ym. 2013; Cruz-Jentoft ym. 2014). Lihasmassa vähenee ikävuosien 20 ja 80 välillä 40%, millä on negatiivinen vaikutus muun muassa liikkumiseen, voimantuottoon ja hengityselimistön toimintaan (Di Tano ym. 2005). Vähentynyt lihasmassa sekä sen heikentynyt laatu voidaan osittain selittää hormonitasojen muutoksilla, mutta myös muut ikääntymiseen liittyvät tekijät vaikuttavat lihasmassan vanhenemismuutoksiin (Cruz-Jenfort ym. 2010; Pöllänen ym. 2011).

Vaihdevuodet ovat normaali naisen ikääntymiseen liittyvä ajanjakso (Masjoudi ym. 2017). Vaihdevuosi-iässä steroidi- eli sukupuolihormonitasot laskevat (Enns & Tiidus 2010). Vaihdevuosiin asti 17β -estradioli (E_2) on systeemisen hormonituotannon tärkein naissukupuolihormoni. E_2 erityis on syklistä eli jaksottaista lisääntymisikäisillä naisilla. Vaihdevuosien jälkeen erityis on tasaista ja se heikkenee useiden vuosien aikana (Laven & Fauser 2006). Sukupuolirauhasten erittämien hormonien määrä ja suhteet muuttuvat vaihdevuosien aikana, ja estronista tulee määrällisesti merkittävin seerumin estrogeeni (Rannevik ym. 1986; McKinlay ym. 2008). Aivolisäkkeen etulohkon erittämän follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuus kasvaa, mikä on aivolisäkkeen vaste systeemisen estradiolin määrän vähenemiseen. Tätä FSH-pitoisuuden kasvua pidetään vaihdevuosien määrityksen indikaattorina (Rannevik ym. 1986).

Endokriinijärjestelmällä eli umpirauhasten muodostamalla hormonijärjestelmällä on vaikutusta lihaskudoksen homeostaasiin ja vanhenemismuutoksiin (Demontis ym. 2013). Estrogeenitasojen laskulla saattaa olla vaikutusta lihasmassan vähenemiseen jo vaihdevuosi-iässä. Sarkopenia on yleistä postmenopausaalisilla naisilla, mutta sukupuolihormonien ja etenkin estrogeenin yhteydestä lihasmassan määrään ja sarkopenian ehkäisyyn on ristiriitaisia tutkimustuloksia (Messier ym. 2011). Estrogeenin merkitys lihaskudoksen vanhenemiseen naisilla on ollut yhä kasvavassa määrin tutkimuksen kohteena viimeisten vuosikymmenten aikana (Enns & Tiidus 2010), mutta postmenopausaalisten naisten seerumin estrogeenitasojen ja vähentyneen lihasmassan yhteydet kaipaavat lisätutkimusta (van Geel ym. 2009). Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena on selvittää vaihdevuosistatuksen yhteyksiä lihasmassaan, toimintakykyyn ja sarkopenian esiintyvyyteen.

2 LUURANKOLIAKSEN VANHENEMISMUUTOKSET

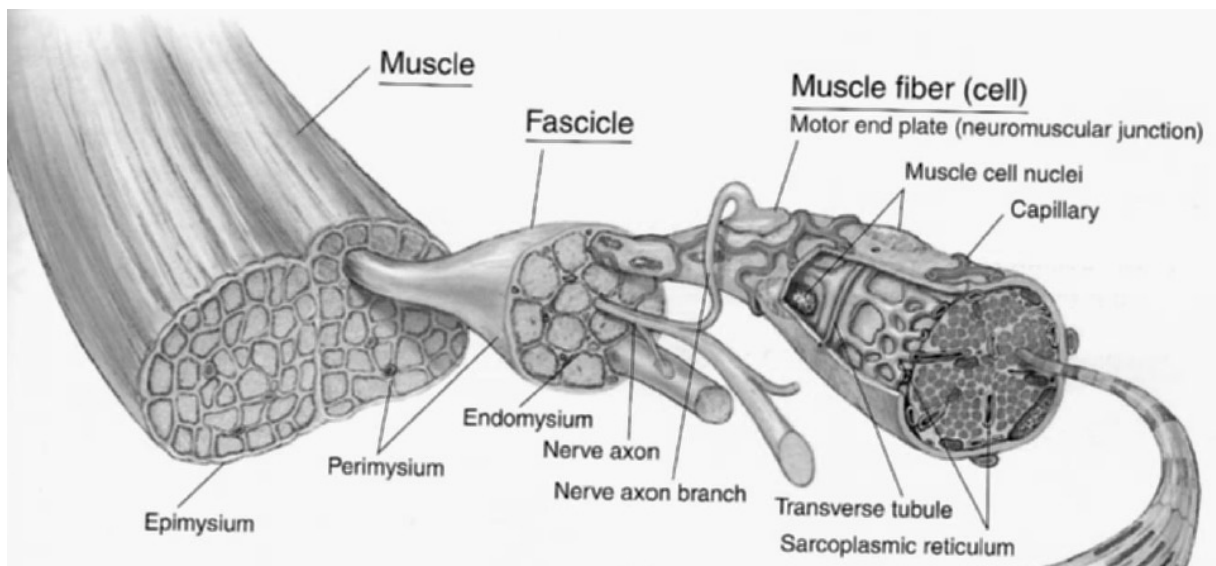
Luurankolihas on yksi ihmiselimistön dynaamisimmista ja plastisimmista kudoksista (Frontera & Ochala 2015). Biologisesti lihaskudos on muodostunut hyvin organisoidusti, mikä mahdollistaa sen toiminnan tahdonalaisen liikkeen tuottajana (McNally ym. 2006). Iäkkäiden henkilöiden suhteellisen osuuden kasvu on yksi modernin yhteiskunnan kasvavista haasteista. Lihaskudoksen ikääntymisellä on suora vaikutus liikkumiskykyyn ja itsenäiseen toimintakykyyn (Frontera 2017). Luurankolihas-kudoksen vanhenemisessä lihasmassan väheneminen on yhteydessä lihaksen heikentyneeseen toimintakykyyn, mutta myös lihaskudoksen laadun muutokset heikentävät lihaskudoksen toimintakykyä (D'Antona ym. 2003; Pöllänen ym. 2011). Ikääntyminen ja lihaksen vähäinen käyttö ovat päätekijät lihasmassan vähenemiselle (D'Antona ym. 2003).

Termin sarkopenia käyttöön otolla pyrittiin lisäämään painoarvoa jo pitkään tunnetulle ilmiölle ja korostamaan sen tutkimuskenttää omaksi, rajatuksi tutkimusalueeksi (Rosenberg 1997). Sarkopenialla tarkoitetaan iän myötä tapahtuvaa progressiivista eli etenevää lihasmassan ja –voiman vähenemistä, mikä eroaa sairauksista tai immobilisaatiosta johtuvasta lihasten surkastumisesta (D'Antona 2003; Ali & Garcia 2014). Sarkopenia on yhteydessä fyysisen ja kognitiivisen toimintakyvyn laskuun (Burns ym. 2010; Taekema ym. 2011; Ali & Garcia 2014), lisääntyneeseen kaatumisen ja vanhuusiän diabeteksen riskiin (Makanae & Fujita 2015), sekä on yhteydessä kuolleisuuteen (Cooper ym. 2010). Sarkopenian esiintyvyys on noin 24 % terveillä, alle 70 –vuotiailla postmenopausaalisilla naisilla, kun taas samanikäisillä miehillä vastaava luku on 15 % (Maltais ym. 2009).

2.1 Luurankolihasrakenteen rakenne

Lihaskudosta on tyypiltään kolmea erilaista: tahdonalainen poikkijuovainen, tahdosta riippumaton poikkijuovainen (sydänlihas) ja tahdosta riippumaton sileä lihaskudos. Luurankolihas on tahdonalaista poikkijuovaista lihaskudosta, joka kiinnittyy jänneiden avulla luuhun (Niensted ym. 2011, 76). Luurankolihas-kudos muodostaa noin 40 % aikuisen ihmisen painosta (Niensted ym. 2011, 76; Frontera & Ochala 2015) ja se sisältää 50-75 % kaikista elimistön proteiineista (Frontera & Ochala 2015).

Luurankolihaaksessa on kalvorakenteita, jotka erottavat lihaksen eri osat toisistaan (Kuva 1). Koko lihasta ympäröi lihaksen jänteeseen yhdistävä kalvorakenne epimysium, joka myös suojaa lihasta (McArdle ym. 2007, 366-367). Lihas muodostuu lihassolujen muodostamista lihassolukimpuista (Alen & Rauramaa 2011, 30; Enoka 2015, 205), joita ympäröi kalvorakenne perimysium. Kolmas kalvorakenne, endomysium, erottaa lihassolut toisistaan. Yksittäistä lihassolua ympäröi sarkolemma, joka johtaa sähköistä impulssia lihassolun pinnalla. Lihassolujen sisäiset kalvorakenteet, T-tubulus ja sarkoplastinen reticulum, ovat osana sähköisen impulssin leviämistä luurankolihaassoluihin, mikä saa aikaan lihassolujen supistumisen (McArdle ym. 2007, 366-367). Lihassolu pystyy muuttamaan kemiallisen energian mekaaniseksi- ja lämpöenergiaksi, mikä mahdollistaa lihasten supistumisen myötä kaikki tahdonalaiset liikkeet (Alen & Rauramaa 2011, 30; Enoka 2015, 205).



KUVA 1. Luurankolihaaksen rakenne (mukaiillen Roberts 2010).

Lihassolut eli lihassyty voidaan jakaa alatyyppeihin sen mukaan, kuinka nopeasti ne reagoivat ärsykkeeseen (Niensted ym. 2009, 144; Enoka 2015, 222). Luurankolihaaksesta tunnistettiin vuonna 1955 kahdenlaisia lihassoluja, jotka luokiteltiin hitaasti supistuviksi tyypin 1 soluiksi ja aktiivisiksi tyypin 2 soluiksi (Brooke & Kaiser 1970). Tarkemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että tyypin 2 solut voidaan vielä jakaa a ja b tyypeiksi sekä hybridisoluiksi, esimerkiksi

tyypin 2 ab soluiksi (Andersen ym. 1999). Tyypin 1 lihassolut ovat supistumisominaisuuksiltaan hitaita ja kestäviä, kun taas tyypin 2 lihassolut ovat nopeita reagoimaan, mutta väsyvät nopeasti (Niensted ym. 2009, 144; Alen&Rauramaa 2011, 36; Enoka 2015, 222).

2.2 Luurankolihasen toiminta

Hermo - lihasjärjestelmä eli neuromuskulaarinen järjestelmä muodostuu lihaksista, jänteistä ja hermostosta. Keskus- ja ääreishermosto ohjaavat luurankolihasen toimintaa (Alen&Rauramaa 2011, 37; Enoka 2015, 173). Motorinen yksikkö on alfamotoneuronin ja sen hermottamien poikkijuovaisten lihassolujen muodostama kokonaisuus. Keskushermosto kontrolloi motorista yksikköä, mikä mahdollistaa lihaksen tahdonalaisen supistumisen. Supistusvoima riippuu siitä, kuinka monta motorista yksikköä on toiminnassa (Sherrington 1925, Duchateaun & Enokan 2011 mukaan).

Lihaksen toimintaan vaikuttavat useat tekijät, jotka voidaan jakaa lihasmekaanisiin, hermostollisiin ja hermo - lihasjärjestelmällisiin tekijöihin. Lihastyö voidaan jakaa isometriseen ja dynaamiseen lihastoimintaan, joista dynaaminen voidaan edelleen jakaa konsentriseen ja eksentriseen lihastyöhön (Mero ym. 2004, 53). Isometrisessä lihastyötavassa lihaksen pituus ei muutu. Konsentrisessä lihastyössä lihassolu supistuessaan aiheuttaa lihaksen lyhenemisen, ja eksentrisessä työtavassa lihas venyy. Liikkeen tuottaminen tapahtuu kaikkien näiden kolmen lihastyötavan, jänteiden ja lihaksen sisäisen sidekudoksen yhteistyönä (Faulkner ym. 2008).

2.3 Ikääntymiseen liittyvät massan ja koostumuksen muutokset lihaskudoksessa

Iän myötä tapahtuva lihaksen surkastuminen johtuu lihassolujen surkastumisesta ja merkittävä osa surkastuneista soluista on tyypin 2 lihassoluja (Lexell ym. 1983; 1988; Kararizou 2009). Lihassolujen määrä vähenee ja etenkin nopeiden lihassolujen koko pienenee (Kararizou 2009). Lihassolujen määrän väheneminen johtuu niitä hermottavien motoristen yksiköiden vähenemisestä. Ikääntyneillä on vähemmän motorisia yksiköitä ja jäljelle jääneet motoriset yksiköt ovat kooltaan suurempia kuin nuorten ihmisten motoriset yksiköt (Brown ym. 1972; Campbell ym. 1973).

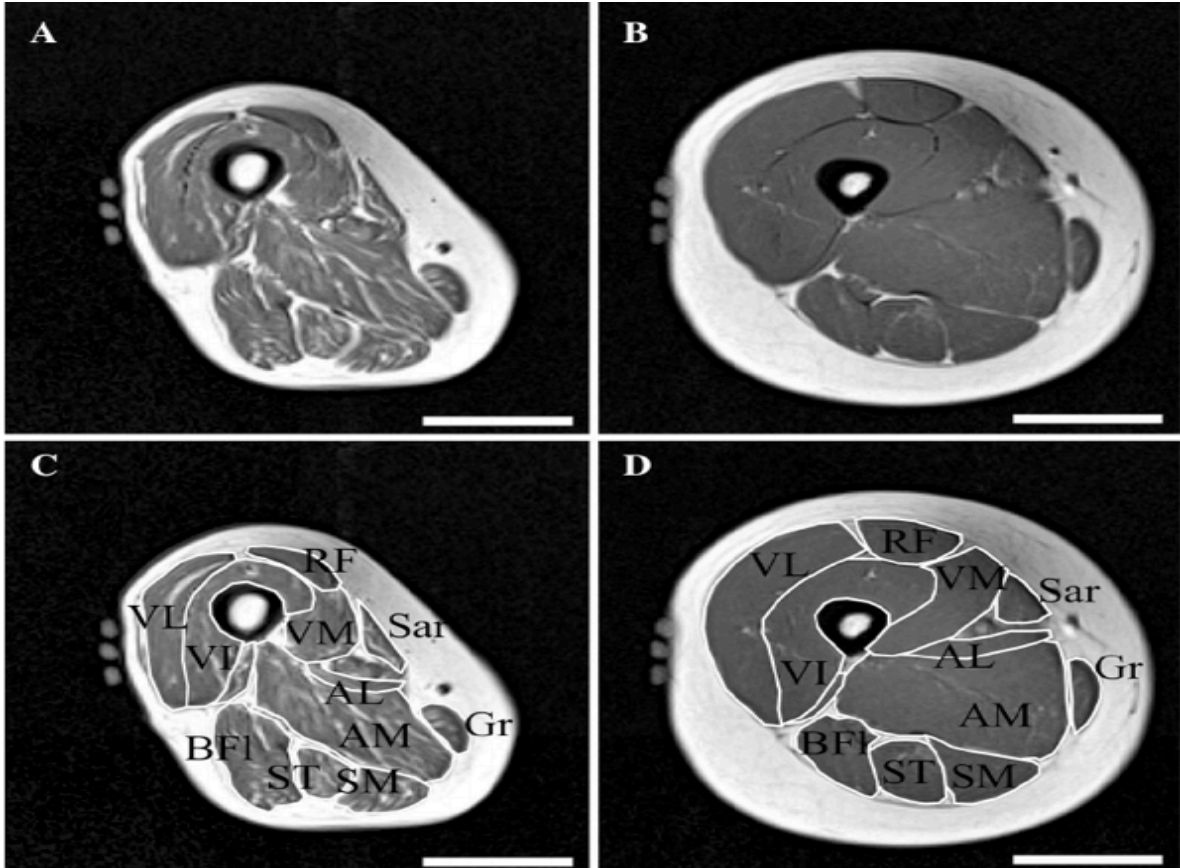
Ei tiedetä, miksi vanhenemismuutokset kohdistuvat voimakkaimmin tyypin 2 lihassoluihin. Syyn on epäilty olevan sisäinen ikääntymisprosessi tai merkki ohjelmoidusta solukuolemasta. Syy saattaa myös olla tyypin 2 lihassolujen vähentyneessä aktiivisuudessa ikääntymisen myötä; iäkkäät tekevät vähemmän voimaa vaativaa lihastyötä ja harvoin täysin aktivoivat tyypin 2 lihassolujaan (Andersen 2003). Ensimmäisenä lihassoluista aktivoituvat hitaat tyypin 1 solut, joita seuraavat tyypin 2 a ja b -solujen aktivoituminen (Enoka 2015, 222-223). Ikääntyneillä on myös havaittu olevan enemmän hybridisoluja verrattuna nuorempiin, jolloin niin sanottujen puhtaiden lihassolutyypien määrä vähenee (Andersen ym. 1999).

Lihasmassan määrään vaikuttavat kudoksen tiheys, poikkipinta-ala ja lihassolujen pituus. Luurankolihasmassassa saadaan siis kertomalla keskimääräinen lihassolumassa lihassolujen lukumäärällä (Maxwell ym. 1974). Tästä päätellen muutokset lihasmassassa johtuvat yksittäisten lihassolujen surkastumisesta tai kasvusta (Faulkner ym. 2008). Lihasmassaan vaikuttaa myös proteiinien synteesin ja hajoamisen tasapaino, joka on herkkä reagoimaan ravitsemustilaan, hormonaaliseen tasapainoon, fyysiseen harjoitteluun, lihaksen vaurioitumiseen tai sairauksiin (Olivieri ym. 2014; Frontera & Ochala 2015).

Ikääntymisen myötä tapahtuvaa lihasmassan surkastumista on pystytty osoittamaan enimmäkseen poikkileikkaustutkimuksin, jotka saattavat aliarvioida ikään liittyviä muutoksia lihasmassassa (Frontera ym. 2000). Fronteran ym. (2000) tekemässä 12 vuoden pitkäaikaistutkimuksessa lihaskudoksen lihassolujakaumaan, poikkipinta-alaan ja massaan liittyviä vanhenemismuutoksia seurattiin koehenkilöillä, jotka tutkimuksen aloitusvuonna olivat keski-ikänsä 65.4 vuotiaita ja tutkimuksen päättyessä 77.6 vuotiaita. Tutkimuksen päätulokset osoittivat poikkeuksellisesti tyypin I lihassolujen ja lihassolujen hiussuoniston vähenemistä, sekä merkittävää pienenemistä lihaksen poikkipinta-alassa (Frontera ym. 2000). Fronteran ym. (2000) pitkäaikaistutkimuksessa lihasmassaa menetettiin vuodessa 1.4%, kun taas Lexellin ym. (1991) poikkileikkaustutkimuksen mukaan lihasmassan menetys oli 1 % vuodessa 50 ikävuoden jälkeen. Pienentynyt lihasmassa on yhteydessä heikompaan vastustuskykyyn (Wolfe 2006).

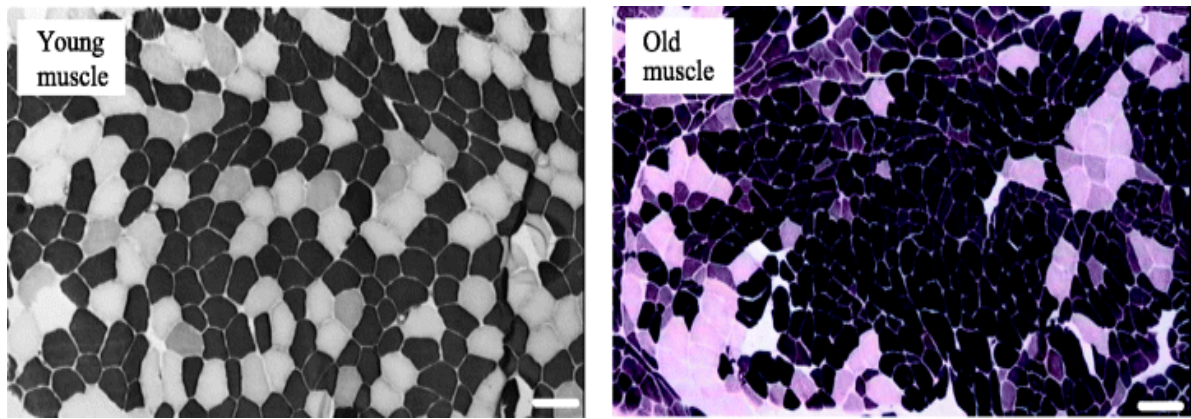
Lihasmassan pienenemisen lisäksi lihaksen koostumus muuttuu ikääntyessä (Kuva 2) (D'Antona 2003). Vähitellen lihaksessa sidekudoksen ja rasvan määrä lisääntyy. Rasvakudosta infiltroituu yksittäiseen lihakseen ja lihasryhmiin sekä lihaksen ja lihasten välissä olevaan sidekudokseen (Goodpaster ym. 2000; Akima ym. 2015; Rahemi ym. 2015). Rasvakudoksen li-

sääntyminen lihaksessa heikentää lihaksen toimintakykyä (Akima ym. 2015). Lihaksen toimintakyvyn heikkenemisen on osoitettu olevan voimakkaampaa naisilla kuin miehillä (Charlier ym. 2015).



KUVA 2. Poikkileikkauskuvat terveeseen 69- vuotiaan naisen (A) ja terveeseen 21-vuotiaan naisen (B) reiden puolivälistä. Kuvissa näkyy mustana reisiluu. Valkoinen on rasvakudosta ja tumman harmaa lihaskudosta. VL= ulompi reisilihas, RF= suora reisilihas, VI= keskimäinen reisilihas, VM= sisempi reisilihas, AL=pitkä lähentäjälihas, AM=iso lähentäjälihas, BFI= kaksipäinen reisilihas, SM= puolikalvoinen lihas, ST= puolijänteinen lihas, Sar = räätälinlihas, Gr=hoikkalihas (Akima ym. 2015).

Ikääntyneen lihaksen koostumus muuttuu myös lihassolujen jakauman suhteen. Ikääntyneessä lihaksessa on havaittu eri lihassolutyyppien klusteroitumista tyyppien mukaisiksi ryhmiä, kun nuoressa lihaksessa eri lihassolutyypit järjestäytyvät mosaiikkimaisesti (Kuva 3) (Andersen 2003; Kararizou 2009).



KUVA 3. Ikääntyneen lihaksen lihassolutyypin ryhmittäminen 87-vuotiaan lihaksessa verrattuna 22-vuotiaan lihakseen. Tummat solut ovat tyypin 1 lihassoluja, valkoiset tyypin 2a lihassoluja ja harmaat tyypin 2b soluja tai 1 ja 2a:n välimuotoja (Andersen 2003).

Naisilla lihasten massaan ja koostumukseen liittyvät vanhenemismuutokset ovat havaittavissa jo vaihdevuosi-iässä, mikä on huomattavasti aiemmin kuin miehillä (Maltais ym. 2009). Douchin ym. (1998) tekemän poikkileikkaustutkimuksen mukaan vaihdevuosi-ikäisten naisten rasvaton kehonmassa on pienempi kuin vaihdevuosi-ikäisiin siirtyvillä verrokeilla. Tutkimuksen mukaan yksin vaihdevuodet olivat syy rasvattoman kehonmassan pienenemiseen ja pienenemistä tapahtui vaihdevuosien vaikutuksesta enemmän keskivartalossa kuin raajoissa (Douchi ym. 1998).

2.3.1 Sarkopenian määritelmä, etiologia ja prevalenssi

The European Working Group on Sarcopenia in Older people (EWGSOP) on esittänyt sarkopenian määritelmään ja diagnosointiin raja-arvoja lihaskudokseen, puristusvoimaan ja kävelynopeuteen liittyen. EWGSOP määrittelee sarkopenian vaiheet pre-sarkopeniaan, sarkopeniaan ja vakavaan sarkopeniaan (Taulukko 1). Pre-sarkopeniassa lihasmassa on vähentynyt, mutta väheneminen ei vielä vaikuta voimaan tai toimintakykyyn. Raajojen rasvaton massa (kg) mitataan DXA:lla. DXA:lla mitattu arvo suhteutetaan pituuden neliöön (ALM/m^2) ja naisilla vähentyneen lihasmassan raja-arvo on $<5.5 \text{ kg/m}^2$. Sarkopeniassa vähentynyt lihasmassa on jo vaikuttanut lihasvoimaan tai toimintakykyyn. Vakavassa sarkopeniassa vähentynyt lihasmassa on jo huonontanut sekä lihasvoimaa että toimintakykyä.

Lihassoiman mittarina käytetään käden puristusvoimatestiä. Puristusvoimatestin on todettu korreloivan myös muiden lihasryhmien voiman kanssa, joten testi on hyvä indikaattori koko kehon voimatasoon. Käden puristusvoiman mittaamista voidaan käyttää väestötasolla aikaisen vaiheen seulontaan tunnistamaan yksilöt, joilla on korkeampi riski fyysisen toimintakyvyn rajoitteille (Rantanen ym. 1994; 1999). Sarkopenian määritelmän mukaan käden puristusvoiman raja-arvo naisille on <20kg (EWGSOP 2010).

Toimintakyvyn mittarina käytetään kävelynopeustestiä, jossa <0.8 m/s luokitellaan heikentyneeksi toimintakyvyksi (Cruz-Jentoft ym. 2010). Kävelynopeus on yksi kävelyn tärkeimmistä mitattavista muuttujista (Pearson ym. 2004). Kävelynopeuden mittaamista pidetään käyttökelpoisena ja suositeltavana, sillä se on yksinkertainen, luotettava, herkkä ja olennaista mittaava testi (Bohannon 1997). Toimintakyvyn mittarina se osoittaa yhteyksiä muun muassa tasapainoon ja toiminnalliseen liikkumiskykyyn (Pearson ym. 2004).

TAULUKKO 1. Sarkopenian vaiheet ja raja-arvot naisille (EWGSOP 2010 mukailten).

Vaihe	Lihasmassa <5.5kg/m ²	Lihassoima Puristusvoima <20kg	Toimintakyky Kävelynopeus <0.8 m/s
Pre-sarkopenia	↓		
Sarkopenia	↓	↓	Tai ↓
Vakava sarkopenia	↓	↓	↓

Sarkopeniaan johtavia syitä ja syntymekanismeja eli etiologiaa ei ole vielä täysin selvitetty, mutta siihen vaikuttavia tekijöitä uskotaan olevan useita (Makanae&Fujita 2015; IWGOS 2011). Päävaikuttajia asiantuntijaryhmän mukaan ovat geeniperimä, puutteellinen ravitseminen, alhainen fyysinen aktiivisuus, hormonitoiminnan heikentyminen, insuliiniresistenssi, ateroskleroosi ja muutokset tulehdusreaktioiden aiheuttajissa (IWGOS 2011).

EWGSOP:n raja-arvoja käyttäen sarkopenian prevalenssi vaihtelee kotona asuvien, terveiden ikääntyneiden keskuudessa eri tutkimusten välillä. Sarkopenian esiintyvyyden keskiarvo oli

10% yli 60-vuotiailla (Shafiee ym. 2017). Beudartin ym. (2016) mukaan sarkopenian esiintyvyys vaihteli 8.4% ja 27.6 % välillä yli 65 - vuotiailla ja suomalaisilla 70 - 80 -vuotiailla naisilla sarkopenian esiintyvyys oli ainoastaan 0.9% ja 2.7% välillä (Patil ym. 2013).

Sarkopenian esiintyvyys riippuu paljon käytetystä diagnosointitavasta (Bijlsma ym. 2013). Esimerkiksi kansainvälinen työryhmä, The Foundation for the National Institutes of Health (FNIH), määrittelee sarkopenian raja-arvoiksi puristusvoiman osalta naisille <16 kg ja laskee raajojen rasvattoman massan suhteutettuna kehon painoindeksiin, jolloin naisten raja-arvo on <0.521 (Studenski ym. 2014). Sarkopenian määritelmään olisi saatava konsensus, jotta tutkimustulokset olisivat vertailukelpoisia ja hoitomuodot saataisiin mahdollisimman tehokkaiksi (Bijlsma ym. 2013; Beudart ym. 2016).

3 HORMONAALINEN IKÄÄNTYMINEN

Ikääntyminen aiheuttaa endokriinisten eli umpieritysrauhasten muodostaman hormonijärjestelmän toiminnan hidastumista, mikä johtaa hormonipitoisuuksien vähenemiseen. Hormonit ovat avainasemassa eri kudosten metaboliassa, joten ikääntymisen myötä tapahtuvilla muutoksilla on huomattavia vaikutuksia eri elinten toimintakykyyn ja edelleen yleisterveyteen keski-ikästä lähtien (Harlow ym. 2012). Sukupuolihormonien tuotannon lasku aiheuttaa muutoksia kehonkoostumuksessa, lihaksistossa ja pitkällä aikavälillä vaikuttaa toimintakyvyn laskuun sekä sairauksien syntyyn (Harlow ym. 2012; Jones & Boelaert 2015). Tässä luvussa käsitellään vaihdevuosien määritelmää sekä estrogeenia, progesteronia, follikkelia stimuloivaa hormonia (FSH) ja luteinisoivaa hormonia (LH) ja näiden tehtäviä elimistössä. Viimeisessä kappaleessa käsitellään vaihdevuosien aikana tapahtuvia hormonimuutoksia.

3.1 Vaihdevuosien määritelmä

Vaihdevuodet ovat normaali, naisen ikääntymiseen liittyvä ajanjakso (Masjoudi ym. 2017). Vaihdevuodet määritellään WHO:n (1981) mukaan ajanjaksoksi, jolloin naisen kuukautiskierto päättyy lopullisesti munasarjojen toiminnan päättymisen seurauksena. Keskimääräinen vaihdevuosi-ikä on 51 vuotta, joten eliniänodotteen mukaisesti naiset elävät kolmasosan elämästään postmenopaussivaiheessa (Rannevik ym. 1995). Perimän on todettu vaikuttavan naisen luonnolliseen vaihdevuosi-ikään (Dalal&Argaval 2015).

Vaihdevuosistatus määritellään kuukautiskierron mukaan. Pre-menopausi-ikässä kuukautiskierto on säännöllistä ja kierron pituus on 22-35 päivää (Freeman ym. 2004). Perimenopausissa kuukautiskierto muuttuu epäsäännölliseksi (Freeman ym. 2004) ja hedelmällisyys laskee (Dalal&Argaval 2015). Postmenopausi vaiheessa kuukautiset katsotaan päättyneeksi, kun kuukautisia ei ole ollut 12 kuukauteen (WHO 1981; Freeman ym. 2004; Dalal & Argaval 2015). Useat naiset kokevat häiritsevää vaihdevuosioireilua menopausi-ikässä. Postmenopausaalisilla naisilla oireita saattaa olla enemmän kuin pre- ja perimenopausaalisilla naisilla (Masjoudi ym. 2017).

3.2 Estrogeenit

Estrogeenit ovat steroideihin luokiteltavia naissukuhormoneja, joita syntetisoidaan kolesterolistä ja androgeenisista steroideista (Hamilton ym. 2014). Elimistössä luontaisesti esiintyviä estrogeenejä ovat 17β -estradioli (E_2), estroni (E_1) ja estrioli (E_3). Sukukypsillä naisilla 17β -estradioli on seerumin määrällisesti merkittävin estrogeeni (Gruber ym. 2002).

Estrogeeni vaikuttaa elimistössä kahdella tavalla. Genomiseksi vaikutukseksi kutsutaan kestoltaan pidempiä vaikutuksia, joiden ilmenemiseen kuuluu tunteja tai päiviä. Estrogeenin ei-genominen vaikutus tapahtuu välittömästi ja on kestoltaan lyhyt (Tostes ym. 2003). Estrogeenit vaikuttavat kohdekudoksessaan estrogeenireseptoreiden välityksellä. Reseptoreita on löydetty kolmea erilaista tyyppiä; α - ja β -reseptoreita (Tostes ym. 2003; Barros ym. 2006; Kalbe ym. 2007; Wiik ym. 2009; Hamilton ym. 2014) sekä G-proteiinikytkentäinen estrogeenireseptori 30 (GPR30, GPER) (Pöllänen ym. 2015, Li ym. 2017). Estrogeenin α -reseptorit ovat vallitseva reseptorityyppi maksassa, kohdussa, aivolisäkkeessä, maitorauhasissa, hypotalamuksessa, kohdunkaulassa ja vaginassa. β -reseptorit vallitsevat munasarjoissa, keuhkoissa ja eturauhasessa (Couse ym. 1997). Lihassoluissa on todettu olevan sekä α -, β -reseptoreita että GPR30 –reseptoreita, ja ne sijaitsevat lihassäikeiden tumissa ja kapillaarien seinämien soluissa (Kalbe ym. 2007; Wiik ym. 2009, Pöllänen ym. 2015). Samassa tumassa saattaa olla eri reseptoreita (Wiik ym. 2009), ja niiden keskinäinen suhde ratkaisee, millä tavoin estrogeenit vaikuttavat kudoksessa (Barros ym. 2006).

Pre-menopausaalisilla naisilla munasarjat ovat pääasiallinen estrogeenin lähde (Simpson ym. 2003; Jones&Boelart 2015). Vaihdevuodet ylittäneillä naisilla estrogeeniä tuotetaan muualla kuin sukupuolirauhasissa, kuten rasva – ja luukudoksessa, sileässä lihaskudoksessa ja aivoissa, joissa estrogeeni vaikuttaa paikallisesti. Paikallisesti tuotetun estrogeenin määrä saattaa olla pieni, mutta tuottamassaan kudoksessa estrogeenipitoisuudet saattavat nousta suuriksikin (Simpson 2003).

3.2.1 Estrogeenien tehtävät elimistössä

Estrogeenin ja erityisesti E_2 :n on todettu olevan paljon enemmän kuin vain naisen lisääntymiseen liittyvä hormoni (Barros ym. 2006). Estrogeeni säätelee monia biologisia prosesseja vaikuttamalla useaan kudokseen (Gruber ym. 2002). Estrogeeni vaikuttaa hedelmällisyyteen ja lisääntymiseen (Hamilton ym. 2014). Sen on todettu vaikuttavan myös eri sairauksien, kuten syöpien (Gruber ym. 2002; Burns & Korach 2012) ja aineenvaihdunnallisten häiriöiden syntymekanismeihin (Solomon ym. 2001). Vaihdevuosi-ikä ylittäneiden naisten rintasyöpäkasvaimissa on todettu korkea estradiolipitoisuus (Gruber ym. 2002).

Estrogeeni ja etenkin E_2 on tärkeä tekijä luukudoksen metaboliassa ja kudoksen homeostaasin säätelyssä, joten menopaussin jälkeinen estradiolin väheneminen altistaa naiset osteoporoosille (Nilsson ym. 2001; Gruber ym. 2002). Estrogeenillä on myös sydän- ja verenkiertoelimistöä suojaava vaikutus. Estrogeenireseptoreita on löydetty niin verisuonien seinämän sileästä lihaskudoksesta kuin endoteelisoluistakin. Vaikuttamalla endoteelisoluihin estrogeeni vaikuttaa epäsuorasti myös sileään lihaskudokseen, mutta sillä on havaittu myös suoria vaikutuksia sileän lihaskudoksen soluihin ionikanavien toiminnan säätelyn kautta (Farhat ym. 1996; Tostes ym. 2003). Sukupuolien väliset erot kuolleisuudessa sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksiin selittyvät juuri estrogeenin suojaavalla vaikutuksella (Farhat ym. 1996).

3.3 Progesteroni

Progesteroni eli keltarauhashormoni on steroidihormoneihin kuuluva naissukuhormoni, jota erittyy pääasiassa keltarauhasesta, mutta vähäisessä määrin myös lisämunuaisista ja kiveksistä. Progesteronia tuotetaan kolesterolista ja tämä prosessi on riippuvainen gonadotropiineista. Progesteroni kulkeutuu verenkierron välityksellä kohdekudokseen, ja sen vaikutukset välittyvät soluihin spesifisten reseptoreiden kautta (Gellersen ym. 2009). Progesteronireseptoreita ovat PRA- ja PRAB- reseptorit, joiden lisäksi on tunnistettu ainakin seitsemän eri välimuotoa (Brinton ym. 2008; Acharya ym. 2015). PRA- ja PRB-reseptorit ovat toimintamekanismeiltaan ja vaikutuksiltaan erilaisia (Acharya ym. 2015).

Progesteroni vaikuttaa kohdun limakalvon muokkaamiseen kuukautiskierrossa ja raskauden aikana (Kastner ym. 1990; Gellersen ym. 2009). Progesteroni säätelee androgeenien ja estrogeenien synteesiä ja se vaikuttaa myös gonadotropiinien eritykseen (Gellersen ym. 2009). Progesteronilla on tärkeä rooli raskaudessa (Gellersen ym. 2009). Progesteroni ylläpitää raskautta (Gellersen ym. 2009) estämällä kohdun supistuksia (Kastner ym. 1990) ja on yhteydessä rintojen kehitykseen (Gellersen ym. 2009). Raskauden aikana istukka tuottaa progesteronia (Kastner ym. 1990).

Lisääntymiseen liittyvien toimintojen lisäksi progesteronilla on todettu olevan muita keskushermoston toimintaan liittyviä vaikutuksia (Brinton ym. 2008; Acharya ym. 2015). Progesteroni vaikuttaa kognitioon, mielialaan, tulehdusreaktioihin ja mitokondrioiden toimintaan (Brinton ym. 2008). Progesteronitasojen lasku saattaa aiheuttaa neurologisen terveyden ja toiminnan heikentymistä menopaussi-ikässä (Brinton ym. 2008) ja monet progesteronin toiminnat riippuvat estradiolista (Acharya ym. 2015).

3.4 Follikkelia stimuloiva hormoni (FSH) ja luteinisoiva hormoni (LH)

Follikkelia stimuloiva hormoni (FSH) ja luteinisoiva hormoni (LH) ovat glykoproteiineja, joita tuotetaan aivolisäkkeen etulohkosta. FSH ja LH ovat hormoniluokitukseltaan gonadotropiineja, jotka vaikuttavat sukupuolirauhasten toimintaan (Santi ym. 2017). FSH ja LH toimivat yhdessä vaikuttaen follikkelien kasvuun ja kypsymiseen sekä steroidihormonien biosynteesiin munasarjoissa (Howles 2000; Santi ym. 2017).

Lapsilla FSH- ja LH-pitoisuudet ovat matalat. Puberteetin aikana pitoisuudet nousevat aikuisen tasolle. Naisilla hormonien pitoisuudet vaihtelevat kuukautiskierron mukaan ja korkeimmat pitoisuudet ovat ovulaation aikoihin. Postmenopausaalisilla naisilla FSH- ja LH- pitoisuudet kasvavat pysyvästi, mikä on aivolisäkkeen vaste mataliin estrogeenitasoihin. FSH pystyisi myös itsenäisesti stimuloimaan follikkelin kehitystä, mutta LH on välttämätön estrogeenin synteesiin ja follikkelin kypsymiseen (Howles 2000). FSH:lla on tärkeä yhteys hedelmällisyyden säätelyyn, ja sitä käytetään myös hedelmällisyshoidoissa (Daya 2004). Hedelmällisyys- ja vaihdevuosistatus sekä ikä ovat tärkeimmät FSH- ja LH-pitoisuuksiin vaikuttavat tekijät (Henrich ym. 2006).

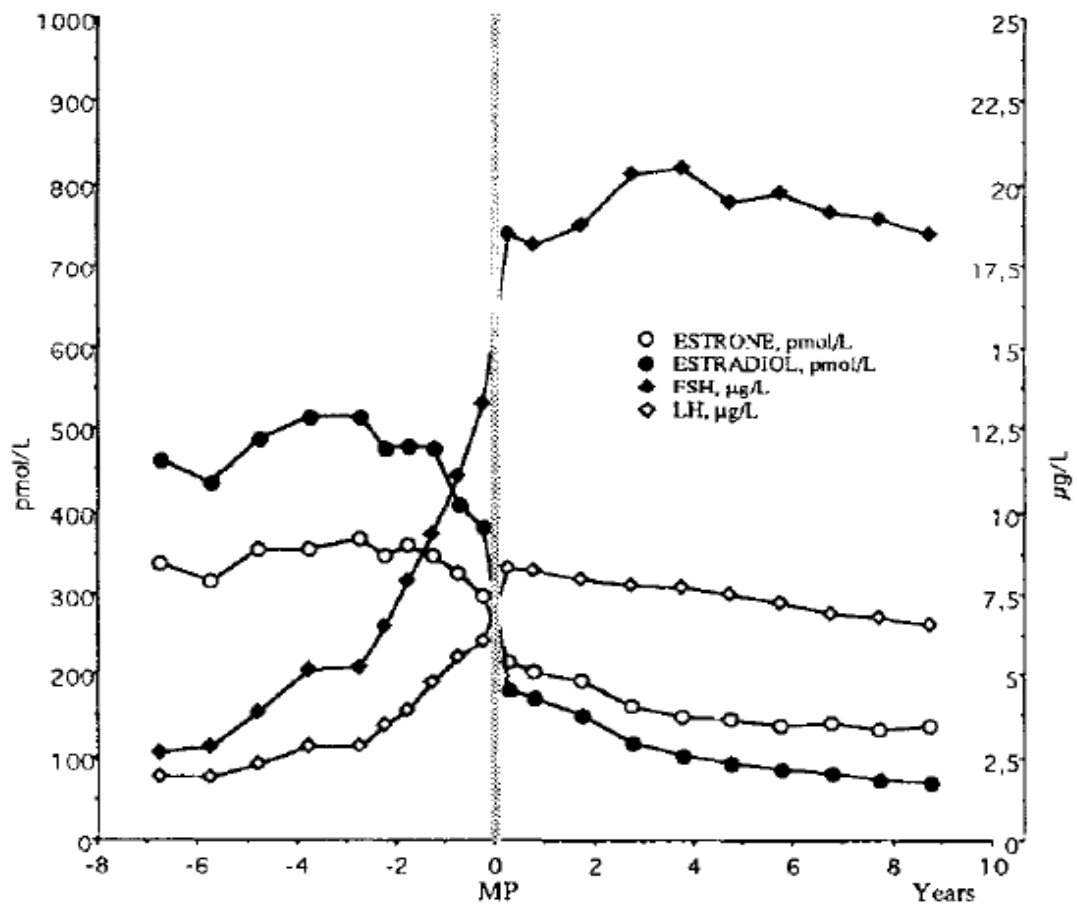
3.5 Vaihdevuosien hormonimuutokset

Naisilla sukupuolihormonien tuotanto laskee vaihdevuosien aikana (Taulukko 2). Suurimmat hormonaaliset muutokset tapahtuvat perimenopaussin aikana. Steroidihormonien määrä ja suhteet muuttuvat, jolloin estronista tulee seerumin määrällisesti merkittävin estrogeeni. Estradiolin laskun on osoitettu olevan 67% ensimmäisen kuuden kuukauden aikana (Rannevik ym. 1986; McKinlay ym. 2008). Myös progesteronin määrä laskee vaihdevuosien aikana (Nelson 2008).

TAULUKKO 2. Kuukautiskierron mukaiset estrogeenin tuotantopitoisuudet ja päivittäin tuotettu hormonin määrä terveillä naisilla (Gruberia ym. 2002 mukailten).

Kuukautiskierron vaihe	17b-ESTRADIOLI		ESTRONI		ESTRIOLI	
	Seerumin pitoisuus	Päivittäinen tuotanto	Seerumin pitoisuus	Päivittäinen tuotanto	Seerumin pitoisuus	Päivittäinen tuotanto
	Pg/ml	ug	Pg/ml	ug	Pg/ml	ug
Folikulaari	40-200	60-150	30-100	50-100	3-11	6-23
Ovulaatio	250-500	200-400	50-200	200-350	-	-
Luteaali	100-150	150-300	50-115	120-250	6-16	12-30
Kuukautisvuotoa edeltävä vaihe	40-50	50-70	15-40	30-60	-	-
Postmenopaussi	<20	5-25	15-80	30-80	3-11	5-22

Rannevikin ym. (1995) tekemän pitkäaikaistutkimuksen mukaan seerumin FSH- ja LH- pitoisuudet nousevat noin 4-5 vuotta ennen varsinaista menopaussia eli kuukautisten poisjääntiä (Kuva 4). Menopaussissa sekä estradiolin että estronin erityis heikkenee ja molempien hormonien erityis vähenee edelleen ensimmäisen kolmen postmenopaussivuoden aikana (Rannevik ym. 1995). Postmenopaussivaiheessa hormonitasot laskevat edelleen, mutta huomattavasti hitaammin. Kuuden ensimmäisen postmenopaussikuukauden aikana FSH-hormonin pitoisuus kasvaa sukupuolihormonien määrän vähenemisestä johtuen. Tätä FSH-hormonin pitoisuuden kasvua pidetään vaihdevuosien määrityksen indikaattorina (Rannevik ym. 1986).



KUVA 4. Seerumin keskiarvoiset FSH-, LH-, estradioli- ja estroni-pitoisuudet vaihdevuosi-ikään siirryttäessä. MP= menopaussi-ikä (Rannevik ym. 1995).

4 HORMONAALISEN IKÄÄNTYMISEN VAIKUTUKSET JA YHTEYDET LIHAKSEN VANHENEMISMUUTOKSIIN

Lihakseen kohdistuvat vanhenemismuutokset ja lihasmassan väheneminen saattavat alkaa ja kiihtyä vaihdevuosien aikana (Samson ym. 2000; Messier ym. 2011; Tiidus 2011; Colson ym. 2015). Lihasmassaan vaikuttavat monet tekijät, jotka voidaan liittää ikääntymiseen sekä vaihdevuosistatukseen (Messier ym. 2011; Demontis ym. 2013), kuten lihasten toimintaan vaikuttavan hypotalamuksen alueen alttius sekä vanhenemisen että estrogeenitasojen aiheuttamille muutoksille (Greising ym. 2011). Monien tekijöiden yhteisvaikutus tekee eri tekijöiden itsenäisen vaikutuksen tutkimisen haasteelliseksi (Messier ym. 2011). Postmenopausvaiheessa rasvattoman kehonmassan vähenemisen (Douchi ym. 1998) ja lihaksen rakenteellisten ominaisuuksien heikentymisen on esitetty olevan yhteydessä vaihdevuosiin (Lai ym. 2016). Vaihdevuosien ja hormonistatuksen yhteydestä lihasmassaan on ristiriitaisia tuloksia. Tässä kappaleessa käsitellään naissukuhormonien yhteyksiä ja vaikutuksia lihaskudokseen sekä vaihdevuosiin liittyvien hormonaalisten muutosten vaikutuksia lihasmassaan.

4.1 Naissukuhormonien vaikutukset ja yhteydet lihaskudokseen

Estrogeeni vaikuttaa kaikkiin kolmeen lihaskudostyyppiin: sydänlihaskudokseen, sileään lihaskudokseen ja luurankolihakseen. Estrogeenin suojaavien vaikutusten mekanismeista ei vielä ole varmuutta, mutta mekanismeille on pyritty löytämään teorioita. Yhden teorian mukaan estrogeenillä ajatellaan olevan korkea antioksidanttikapasiteetti, jonka avulla se pystyy rajoittamaan oksidatiivista stressiä. Toinen teoria esittää estrogeenin molekyyliarakenteen olevan kolesterolin kaltainen, mikä mahdollistaa sen vaikutukset solukalvoa vahvistavana tekijänä. Kolmannen teorian mukaan estrogeeni vaikuttaa geenien toimintaan (Enns & Tiidus 2010).

Luurankolihaksessa on estrogeenireseptoreita solukalvossa, solulimassa ja tumassa (Brown 2008). Estrogeenin on havaittu torjuvan morfologisia muutoksia lihassolun tumassa, mitokondrioiden ja solujen koossa sekä mitokondrioiden jakautumisessa (Vasconsuelo ym. 2008; Ribas ym. 2016). Estrogeenin tiedetään säätelevän solun sisäisiä signaalintireittejä, jotka suojaavat luustolihasoluja ja ovat solun selviytymisen kannalta oleellisia (Vasconsuelo ym. 2008; La Colla ym. 2013; Olivieri ym. 2014; Colson ym. 2015; Laakkonen ym. 2017). Estrogeenin on todettu olevan yhteydessä lihassupistukseen vaikuttavien proteiinien toimintaan ja vaikuttavan

lihassolun insuliiniherkkyyteen (Barrow ym. 2006; Olivieri ym. 2014; Lei 2016; Ribas ym. 2016) ja glukoosin homeostaasiin (Barrow ym. 2006).

Lowen ym. (2010) mukaan estrogeenillä on vaikutusta lihassolun laatuun, mutta ei massaun. Tutkimustulokset viittaavat estradiolin vaikuttavan lihasproteiinien ja erityisesti myosiinin laatuun (Lowe ym. 2010). Estrogeenillä on kuitenkin osoitettu olevan yhteys lihasmassan palautumiseen atrofian jälkeen (McClung ym. 2006; Sitnick ym. 2006). Hiirikokeella on pystytty osoittamaan estrogeenin olevan merkittävä tekijä lihassolujen kasvun säätelyssä ja lihassolun ekstrasellulaarimatriksin uudelleen järjestäytymisessä lihaksen immobilisaation seurauksena (McClung ym. 2006).

Estrogeenin on myös todettu olevan yhteydessä naisten lihasten nopeampaan palautumiseen kovatehoisesta ja eksentristä lihastyötä sisältävästä harjoittelusta. Nämä erot miehiin on mitattu seerumin kreatiini-kinasiinipitoisuuksista. Seerumista mitattu korkea kreatiini-kinasiiniarvo kertoo lihasvauriosta, ja tutkimuksen mukaan miehillä tämä arvo on suurempi kuin naisilla (Brown 2008; Enns & Tiidus 2010; Oosthuyse & Bosch 2017) Nämä erot on esitetty johtuvan estrogeenin lihassolua suojaavasta vaikutuksesta (Kendal & Easton 2002). Estrogeenin on todettu vaikuttavan myös kestävyyyteen, mikä perustuu naisten kykyyn käyttää vähemmän glykogeeniä ja enemmän rasvaa kestävyys- ja keuhko- ja sydänharjoituksissa, kuten pitkän matkan juoksussa (Brown 2008).

Iannuzzi-Suchihin ym. (2002) mukaan lihasmassa korreloi positiivisesti painoindeksin ja seerumin estroni- sekä estradiolipitoisuuksien kanssa, mutta joidenkin tutkimusten mukaa estradiolilla ei kuitenkaan ole yhteyttä lihaksen proteiinisynteesiin tai lihasmassaa säätelevien geenien toimintaan (Smith ym. 2014). Sen sijaan progesteronin on todettu stimuloivan lihaksen proteiinisynteesiä sekä geenien toimintaa (Smith ym. 2014). On esitetty, että estrogeenin epäsuorilla vaikutuksilla saattaa olla enemmän vaikutusta lihasmassaan kuin suorilla vaikutuksilla. Estrogeenillä tiedetään olevan yhteys käyttäytymiseen ja alhaisten estrogeenitasojen on todettu olevan yhteydessä haluttomuuteen liikkua (Brown 2008).

4.2 Vaihdevuosiin liittyvien hormonaalisten muutosten vaikutukset ja yhteydet lihasmassaan

Lihaksen proteiinien hajoaminen verrattuna muodostumiseen on nopeampaa postmenopausaalisilla naisilla verrattuna pre-menopausaaliin naisiin. Tämä ero ei kuitenkaan ole selitettävissä iän tai vaihdevuosien aiheuttamien verenkierrosta mitattujen sukupuolihormonitasojen muutoksilla (Smith ym. 2014). Pöllänen ym. tutkimusten (2011; 2015) mukaan lihaskudoksen estrogeenipitoisuus ei pienene vaihdevuosien aiheuttamien systeemisten hormonimuutosten mukaisesti, eikä systeemisesti tuotettu estrogeeni ole ainoa lihaskudokseen vaikuttava estrogeenin lähde (Pöllänen ym. 2011; 2015). Tästä päätellen systeemisesti ja paikallisesti tuotetuilla sukupuolihormoneilla on eri roolit ikääntymiseen liittyvissä hermo – lihasjärjestelmän muutoksissa. (Pöllänen ym. 2011).

Paikallisesti tuotetut hormonit eivät kuitenkaan pysty suojaamaan lihasta ikääntymisen aiheuttamilta muutoksilta, kuten rasvan infiltraatiolta lihaskudokseen (Pöllänen ym. 2011). Lihaskudoksen sisäisen rasvan määrä korreloi positiivisesti lihaksen E₂- ja testosteronipitoisuuden kanssa ja sisäisen rasvan määrä saattaa lisätä paikallista hormonien tuotantoa lihaskudoksessa. Seerumin E₁- ja E₂-pitoisuudet korreloivat positiivisesti lihaksen laadun kanssa (Pöllänen ym. 2011) ja ikääntymiseen liittyvät muutokset lihaskudoksessa saattavat osittain olla E₂-hormonin ohjaamia (Laakkonen ym. 2017). Vaihdevuosien hormonimuutoksilla ja erityisesti E₂-pitoisuuden vähenemisellä on negatiivinen vaikutus lihasolun myosiiniin ja lihaksen toiminnallisiin ominaisuuksiin (Colson ym. 2015).

Estrogeenitasojen lasku on yhteydessä testosteroniin, mikä saattaa edelleen laskea lihasten hormonipitoisuuksia ja aiheuttaa epäsuorasti katabolisia vaikutuksia lihakseen (Gower & Nyman 2000; Thomas. 2007). Myös van Geelin (2009) mukaan lihasmassan vähenemiseen vaikuttavat estrogeeni- ja testosteronitasojen lasku, kun taas lihasvoima korreloi positiivisesti vain testosteronin kanssa. Kennyn ym. (2005) mukaan iäkkäillä naisilla lihasmassa korreloi positiivisesti painoindeksin, puristusvoiman ja testosteronitasojen kanssa, mutta ei estradiolipitoisuuksien kanssa.

Hormonikorvaushoitojen on todettu ylläpitävän lihasmassaa postmenopausaalisilla naisilla (Taaffe ym. 2005). Poikkileikkaustutkimuksissa hormonikorvaushoidolla on todettu olevan positiivinen yhteys lihasmassaan verrattuna ei-käyttäjiin (Ronkainen ym. 2009; Ahtiainen ym. 2012). Myös pitkittäistutkimuksissa estrogeenia sisältävällä hormonikorvaushoidoilla on osoitettu olevan vähäinen, mutta tilastollisesti merkitsevä hyöty lihasmassan säilymisessä (Sipilä ym. 2001; Taaffe ym. 2005). Hormonikorvaushoidon lihasmassaa ylläpitävä vaikutus on eduksi ikääntyneen naisen itsenäisen toimintakyvyn ylläpitämisessä (Tiidus 2011). Kuitenkin Kennyn ym. (2005) mukaan estrogeenikorvaushoito ei suojaa sarkopeniaa vastaan. Estrogeenikorvaushoitoa käyttävien naisten testosteronipitoisuuksien on todettu olevan alhaiset, mikä johtaa lihasmassan vähenemiseen (Cower & Nyman 2000; Thomas 2007). Yksittäisiä ja itsenäisiä lihasmassaan vaikuttavia tekijöitä ikääntyneellä naisella ovat kehon rasvamassa (Janssen ym. 2000) ja fyysinen aktiivisuus (Baumgartner ym. 1999).

5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän pro gradu- tutkielman tarkoitus on selvittää keski-ikäisten naisten vaihdevuosistatuksen, lihasmassan, käden puristusvoiman ja kävelynopeuden välistä yhteyttä ja sarkopenian esiintyvyyttä pre-, aikaisilla peri-, myöhäisillä peri- ja postmenopausaalisilla naisilla. Tutkielman tarkoitus on vastata tutkimuskysymyksiin:

- 1) Onko 47 – 55 -vuotiaiden naisten vaihdevuosistatuksen ja lihasmassan välillä yhteyttä?
- 2) Onko vaihdevuosistatuksen ja kädenpuristusvoiman tai kävelynopeuden välillä yhteyttä ja mikä on sarkopenian esiintyvyys eri vaihdevuosiryhmissä?

6 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tässä tutkielmassa hyödynnetään Jyväskylän yliopiston Gerontologian tutkimuskeskuksen ja Liikuntatieteellisen tiedekunnan Estrogeeni, vaihdevuodet ja toimintakyky (ERMA) -tutkimuksen tutkimusaineistoa. ERMA-tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, miten vaihdevuosiin liittyvät erot ja muutokset naissukupuolihormoni estrogeenin määrässä vaikuttavat 47 – 55 -vuotiaiden naisten kehonkoostumukseen, lihasten suorituskykyyn ja psyykkiseen hyvinvointiin.

6.1 Tutkittavat ja tutkimusasetelma

Tutkimuksen rekrytointikirje lähetettiin väestörekisterin tietojen perusteella satunnaisesti valituille 6 878:lle (82% alueen ikäkohortista) 47 – 55 -vuotiaalle Jyväskylässä ja Jyväskylän lähikunnissa asuvalle naiselle. Rekrytointikirjeeseen vastasi 47 %, josta poissulkukriteereiden jälkeen tutkimukseen valittiin yhteensä 1 393 tutkittavaa alkumittausten verikokeisiin ja terveydentilaa selvittävään strukturoituun haastatteluun.

Tutkimuksen poissulkukriteereitä olivat estrogeenivalmisteiden käyttö viimeisen kolmen kuukauden aikana, raskaus tai imettäminen, munasarjojen toimintaan vaikuttava sairaus tai munasarjojen poisto, itseraportoitu BMI >35 kg/m², lihassairaus, diabetes, Chronin tauti tai Colitis ulcerosa, kortisonilääkityksen käyttö esimerkiksi astman hoidossa, vakava mielenterveyshäiriö, reuma, syöpädiagnoosi viimeisen viiden vuoden aikana ja niihin liittyvät hoidot sekä tulehduskipulääkkeiden jatkuva käyttö. 1 393 tutkittavista yhteensä 914 eteni fyysisiin ja psykologisiin mittauksiin, ja tässä pro gradussa käytetään aineistona 902 tutkittavan aineistoa.

Tässä tutkielmassa käytetään ERMA-tutkimuksen alkumittausaineistoa. Alkumittausaineiston otoksesta analyysiin valittiin ne tutkittavat, joille tehtiin lihasmassaa mittava DXA-mittaus. Tutkittavat jaettiin verikokeiden hormonimääritysten ja vuotopäiväkirjan perusteella neljään ryhmään: pre-menopaussi- (n= 237), aikainen perimenopaussi- (n=182), myöhäinen perimenopaussi- (n=193) ja postmenopaussiryhmään (n=290). Tutkielman tutkimusasetelma on poikkileikkausasetelma, joka mahdollistaa ryhmien välisen keskiarvovertailun. Poikkileikkausasetelma ei kuitenkaan mahdollista muuttujien välisten syy-seuraussuhteiden analysointia, mikä heikentää asetelmaa verrattuna pitkittäistutkimuksiin.

Tutkimukselle on saatu puoltava lausunto Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettiseltä toimikunnalta ja tutkimuksessa noudatetaan Helsingin julistuksen mukaisia eettisiä periaatteita. Tutkimukseen osallistuminen oli vapaaehtoista ja tutkittavilla on ollut oikeus keskeyttää tutkimus missä vaiheessa tahansa tai kieltäytyä osallistumasta osaan tutkimuksesta. Kaikki tutkittavat ovat allekirjoittaneet suostumuslomakkeen ja suostumuksen sisältö on käyty tutkittavien kanssa läpi myös suullisesti. Tutkimuksen aikana ja tutkimustuloksissa yksittäisiä tutkittavia ei ole mahdollista tunnistaa, ja tutkittavien tiedot sekä näytteet on säilytetty lukituissa tiloissa.

6.2 Tutkimusmenetelmät

Tutkielman päämuuttujat ovat lihasmassa, lihasmassaindeksi, puristusvoima ja 10 metrin kävelynopeus. Taustamuuttujat ovat ikä, pituus, paino, painoindeksi, rasvamassa, subjektiivisesti mitattu fyysinen aktiivisuus ja hormonivalmisteiden käyttö.

6.2.1 Vaihdevuosistatuksen määrittäminen

Vaihdevuosistatus määriteltiin käyttäen STRAW +10 ohjeistusta (Harlow ym. 2012), jossa otetaan huomioon seerumin hormonipitoisuudet ja itseraportoitu kuukautiskierto. Kuukautiskierto määriteltiin vuotopäiväkirjan mukaan. FSH- JA E₂- pitoisuudet määriteltiin seerumista immunometrisellä kemiluminesenssimenetelmällä (IMMULITE® 2000 XPi. Siemens Healthcare Diagnostics. UK). Koska E₂-pitoisuudet vaihtelivat, käytettiin vaihdevuosistatuksen määrittämiseen FSH-pitoisuuksia ja itseraportoitua vuotopäiväkirjaa (Taulukko 3).

TAULUKKO 3. Vaihdevuosistatuksen määrittäminen FSH:n ja kuukautiskierron perusteella

Ryhmä	Kuukautiskierto tiedettin	Ei kuukautiskiertoa
Pre-menopaussi	FSH < 9.5 IU/L TAI FSH < 17 ja säännöllinen kuukautiskierto	FSH < 15 IU/L
Varhainen perimenopaussi	FSH 17-25 IU/L TAI FSH > 9.5 IU/L ja epäsäännöllinen kuukautiskierto	FSH 15-25 IU/L
Myöhäinen perimenopaussi	FSH 25-30 IU/L TAI FSH > 30 IU/L ja satunnaista kuukautisvuotoa kolmen viimeisen kuun aikana	FSH 25-39 IU/L
Postmenopaussi	FSH > 30 IU/L eikä kuukautiskiertoa viimeisen 6 kk aikana TAI FSH > 39 IU/L eikä kuukautiskiertoa viimeisen 3 kk aikana TAI Hyvin korkea FSH (>130 IU/L), mahdollisesti satunnaista kuukautisvuotoa	FSH > 39 IU/L

6.2.2 Lihasmassa, käden puristusvoima ja maksimaalinen kävelynopeus

Lihasmassa mitattiin kehonkoostumusta mittaavalla dual x-ray absorptiometry (DXA, LUNAR, GE Healthcare) -laitteella. Kaksienergisien röntgensäteiden absorptiometria on 3-komponenttimalli, joka mittaa tutkittavan luun mineraalipitoisuuden, rasvattoman kehon massan ja rasvamassan määriteltynä poikkipinta-alaa kohden. DXA-laitteen toiminta perustuu kahden erilaisen röntgensäteilyn tuottamiseen ja niiden vaimenemisen mittaamiseen. Eri kudokset päästävät röntgensäteitä lävitseen eri intensiteetillä, minkä perusteella DXA arvioi kehon koostumuksen (Van Der Ploeg ym. 2003). DXA-mittauksessa tutkittava asetellaan selälleen tutkimuspöydälle. Mittaus kestää maksimissaan 30 minuuttia, eikä mittauksesta ole haittaa tutkittavalle. Analyysissä käytettiin DXA-mittausten koko kehon rasvattoman kudoksen arvoja (total lean mass, kg) ja raajojen rasvattoman massan arvoja (ALM). Raajojen rasvattoman massan arvot suhteutettiin pituuden neliöön (ALM/m^2), josta saatiin lihasmassaindeksin arvo (SMI).

Käden puristusvoima. Käden puristusvoima mitattiin dominoivasta kädestä istuma-asennossa kyynärpää 90 asteen kulmassa voimadynamometrillä (Good Strength Metitur Oy, Palokka, Finland) (Ronkainen ym. 2009). Tutkittavat ohjeistettiin puristamaan puristusvoimaa mittaavaa kahvaa niin voimakkaasti kuin mahdollista. Puristusvoimaa ylläpidetään 2 - 3 sekuntia. Yrityksiä oli kolme, joista analyysiin valittiin paras arvo.

Maksimaalinen kävelynopeus. Maksimaalinen kävelynopeus mitattiin 10 metrin testillä laboratorion käytävällä. Tutkittavat saivat kiihdyttää viisi metriä ennen varsinaisen suorituksen aloittamista. 10 metrin kävelyn käytetty aika mitattiin valokennoilla. Tutkittavat suorittivat testin kahdesti, joista parempi aika otettiin mukaan analyysiin (Ronkainen ym. 2009).

6.2.3 Sarkopenia

Sarkopenian esiintyvyyttä tarkastellaan kaikissa vaihdevuosiryhmissä erikseen vertaamalla lihasmassan, puristusvoiman ja kävelynopeuden muuttujia EWGSOP:in asettamiin raja-arvoihin. EWGSOP:in asettama sarkopenian raja-arvo puristusvoimalle on <20 kg, maksimaalisen kävelynopeuden osalta raja-arvo on <0.8 m/s ja naisilla sarkopenian raja-arvo lihasmassaindeksille on <5.5 kg/m² (Cruz-Jentoft 2010).

6.2.4 Taustamuuttujat

Taustamuuttujina analyyseissä käytettiin ikää, pituutta, painoa, rasvamassaa, painoindeksiä, fyysistä aktiivisuutta, hormonivalmisteiden käyttöä sekä seerumin estradiolipitoisuutta (E₂).

Antropometria ja kehon koostumus. Antropometriset mittaukset tehtiin aamulla klo 7:00 ja 10:00 välillä yön kestäneen paaston jälkeen. Tutkittavilla oli yllään alusvaatteet. Paino mitattiin vaakalla ja pituus mitattiin pituusmitalla. Painoindeksi laskettiin painon ja pituuden arvoista (kg/m²). Rasvamassa mitattiin kehonkoostumusta mittaavalla DXA-laitteella (DXA, LUNAR, GE Healthcare).

Fyysinen aktiivisuus. Fyysistä aktiivisuutta mitattiin subjektiivisesti kyselylomakkeella, josta tässä pro gradu tutkielmassa käytettiin kysymystä: ”Mikä seuraavista kuvauksista vastaa parhaiten nykyistä fyysistä aktiivisuuttanne?”. Vastausvaihtoehdot olivat 0=en liiku sen enempää

kuin välttämättä on tarpeen päivittäisistä toiminnoista selviämiseksi, 1= harrastan kevyttä kävelyä ja ulkoilua 1 – 2 kertaa viikossa, 2= harrastan kevyttä kävelyä ja ulkoilua useita kertoja viikossa, 3= harrastan 1 – 2 kertaa viikossa sellaista reipasta liikuntaa (esim. pihatöitä, kävelyä, pyöräilyä), joka aiheuttaa jonkin verran hengästymistä ja hikoilua, 4= harrastan useita kertoja (3 – 5) viikossa sellaista reipasta liikuntaa (esim. pihatöitä, kävelyä, pyöräilyä), joka aiheuttaa jonkin verran hengästymistä ja hikoilua, 5= harrastan kuntoliikuntaa useita kertoja viikossa siten, että hikoilen ja hengästyn melko voimakkaasti liikunnan aikana sekä 6= harrastan kilpaurheilua ja pidän yllä kuntoani säännöllisen harjoittelun avulla. Vastaukset uudelleenluokiteltiin neljään luokkaan; inaktiiviseen, kevyeen, kohtuulliseen ja raskaaseen.

Hormonivalmisteiden käyttö. Hormonivalmisteiden käyttöä tarkasteltiin kyselyn avulla kysymyksellä ”Oletteko käyttäneet hormonaalista ehkäisyä viimeisen kymmenen vuoden aikana?”. Kysymyksen vastausvaihtoehdot olivat 0 = ei ja 1 = kyllä.

Seerumin estradioli (E_2 , pmol/L) - ja FSH (IU/L)- pitoisuus. Hormonipitoisuudet määriteltiin tutkittavien paastoverinäytteistä. Verinäyte otettiin aamulla klo 07:00 ja 10:00 välillä, ja eroteltiin seerumi, joka jaettiin pienempiin eriin säilytettäväksi -80°C :ssa. FSH- ja E_2 - pitoisuudet määriteltiin seerumista immunometrisellä kemiluminesenssimenetelmällä. Tutkittavat, joilla oli säännöllinen kuukautiskierto, verinäyte otettiin viiden ensimmäisen vuotopäivän aikana.

6.3 Tilastolliset analyysit

Tutkimuksen tilastolliset analyysit tehtiin SPSS 24.0 –ohjelmalla. Merkitsevyytensä analyysissä käytettiin $p < 0.05$. Aineistoa kuvailevista jatkuvista muuttujista laskettiin keskiarvot ja keskihajonnat. Luokitelluista muuttujista laskettiin frekvenssit ja prosenttiosuudet. Jatkuvien muuttujien normaalijakautuneisuus testattiin Kolmogorov - Smirnovin testillä, tarkastelemalla vinous- ja huipukkuusarvoja sekä visuaalisesti histogrammeja. Varianssien yhtäsuuruus tarkastettiin Levenen testillä.

Lihasmassan (kg) ja lihasmassaindeksin (kg/m^2) yhteyttä estradioliin (pmol/L) tarkasteltiin Pearsonin korrelaatiokertoimella. Taustamuuttujien keskiarvoja vertailtiin eri vaihdevuosisyöryhmien välillä jatkuvien muuttujien osalta yksisuuntaisella varianssianalyysillä ja luokiteltujen muuttujien osalta χ^2 -testillä. Normaalijakautuneen lihasmassa -muuttujan eroja vaihdevuosi-

ryhmien välillä testattiin kovarianssianalyysillä, jossa kovariaattina oli fyysinen aktiivisuus luokiteltuna muuttujana ja rasvamassa (kg) jatkuvana muuttujana. Lisäksi kovarianssianalyysissä käytettiin Bonferroni-monivertailutestiä kuvaamaan keskiarvoerojen suuntaa.

Sarkopeniaa kuvaavien käden puristusvoiman (kg), kävelynopeuden (m/s) ja lihasmassaindeksin (kg/m^2) normaalijakautuneisuuden ja varianssien yhtäsuuruuksien perusteella vaihdevuosi-ryhmien välisiä keskiarvoeroja tarkasteltiin joko yksisuuntaisella varianssianalyysillä tai Kruskal-Wallis testillä. Yksisuuntaisen varianssianalyysin lisäksi keskiarvoerojen suuntaa testattiin Bonferroni-monivertailutestillä. Sarkopeniaa kuvaavia muuttujia tarkasteltiin myös frekvenssien avulla, jossa saatuja arvoja verrattiin sarkopenian raja-arvoihin. Käden puristusvoiman vaihtelua tarkasteltiin lineaarisella regressioanalyysillä, jossa selittävinä tekijöinä olivat ikä, lihas- ja rasvamassa, kävelynopeus sekä fyysinen aktiivisuus. Kävelynopeuden vaihtelua tarkasteltiin lineaarisella regressioanalyysillä, jossa selittävinä tekijöinä olivat ikä, lihas- ja rasvamassa, käden puristusvoima sekä fyysinen aktiivisuus.

7 TULOKSET

Perustiedot tutkittavista ja taustamuuttujista vaihdevuosistatuksen mukaan ryhmiteltynä on esitetty taulukossa 4. Tutkimusryhmät erosivat tarkasteltujen taustatietojen osalta toisistaan iän, seerumin estradioli- ja FSH-pitoisuuksien sekä hormonivalmisteiden käytön osalta.

TAULUKKO 4. Tutkittavien perustiedot ja taustamuuttujat vaihdevuosistatuksen mukaan jaoteltuna. Koko ryhmä n= 902, pre-menopaussi n=237, aikainen perimenopaussi n=182, myöhäinen perimenopaussi n= 193, postmenopaussi n=290 (keskiarvo ja keskihajonta).

	Koko ryhmä	Pre-menopaussi	Aikainen perimenopaussi	Myöhäinen Perimenopaussi	Postmenopaussi	p-arvo§
Ikä	51±2	50.1± 1.7	50.2± 1.9	51.2± 1.9	52.1 ±2.0	<0.001
Pituus, cm	165.4±5.7	166.0 ±5.3	165.1 ±5.5	165.2±5.9	165.2±6.0	0.332
Paino, kg	69.8±10.9	70.2±10.0	70.5±11.2	70.8±11.0	68.5±11.1	0.082
Rasvamassa, kg	25.0±8.4	24.4±8.0	25.3 ±8.7	26.3±8.6	24.4±8.5	0.061
Painoindeksi, kg/m²	25.5±3.7	25.4±3.3	25.8±3.9	25.9±3.9	25.1±3.8	0.049
Estradioli (pmol/l)	347.6±426.6	624.6±664.8	402.1±316.4	262.1±186.3	143.8±96.7	<0.001*
FSH (IU/L)	41.9±36.9	7.9±3.5	16.8±4.7	45.1±20.1	83.3±29.6	<0.001*
Fyysinen aktiivisuus						
n (%)						
Inaktiivinen	236	22 (9.3)	24 (13.3)	16 (8.3)	36 (12.5)	0.543#
Kevyt	180	68 (29.8)	50 (27.8)	54 (28.1)	78 (27.0)	
Kohtuullinen	192	91 (38.6)	71 (39.4)	90 (46.9)	118 (40.8)	
Raskas	289	55 (23.3)	35 (19.4)	32 (16.7)	57 (19.7)	
Hormonivalmisteiden käyttö n (%)						
Ei	456	91 (39)	95 (53)	110 (57)	160 (55)	<0.001#
Kyllä	441	145 (61)	85(47)	82 (43)	129 (45)	

§ yksisuuntainen varianssianalyysi

* Kruskal-Wallis -testi

χ^2 -testi

Tutkimukseen osallistuneiden naisten keski-ikä oli 51 vuotta. Tutkittavien pituuden keskiarvo oli 165.4 cm, painon keskiarvo oli 69.8 kg ja koko kehon rasvamassan keskiarvo oli 25.0 kg.

Painoindeksin keskiarvo oli kaikissa ryhmissä hieman yli 25, mikä kertoo ylipainosta, mutta ryhmien välisissä keskiarvoissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kaikissa ryhmissä fyysisen aktiivisuuden keskiarvo viittaa siihen, että liikuntaa harrastettiin säännöllisesti, eikä ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa fyysisen aktiivisuuden osalta. Hormonivalmisteiden käytön osalta ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero.

Lihasmassan (kg) ja lihasmassaindeksin (kg/m^2) keskiarvot ja keskihajonnat eri vaihdevuosi-ryhmissä on esitetty taulukossa 5. Keskimääräinen lihasmassa eroaa ryhmien kesken ($F(891, 3) = 7.2, p < 0.001$) siten, että pre-menopausaalisten naisten lihasmassan keskiarvo oli suurempi kuin myöhäisen perimenopausi- ($p=0.002$) tai postmenopausiryhmän ($p < 0.001$) keskiarvot. Myös lihasmassaindeksin keskiarvot eroavat ryhmien kesken ($F(889, 3) = 5.7, p = 0.001$) niin, että pre-menopausiryhmän keskiarvo oli myöhäisen perimenopausi- ($p=0.043$) ja postmenopausiryhmän keskiarvoa suurempi ($p=0.001$).

TAULUKKO 5. Lihasmassa (kg) ja lihasmassaindeksi (kg/m^2) eri vaihdevuosi-ryhmissä ($n=895$). (Kovarianssianalyysi, kovariaattina fyysinen aktiivisuus ja rasvamassa. Keskiarvot ja keskihajonnat.)

	Pre-menopausi $n=234$	Aikainen perimenopausi $n=180$	Myöhäinen perimenopausi $n=192$	Postmenopausi $n=289$	p-arvo
Lihasmassa (kg)	43.0±4.3	42.3±4.6	41.8±4.5	41.5±4.1	<0.001
Lihasmassaindeksi (kg/m^2)	6.7±0.6	6.7±0.7	6.6±0.6	6.5±0.6	<0.001

Kaikkien tutkittavien lihasmassan ja seerumin estradiolipitoisuuden yhteyttä tarkasteltiin Pearsonin korrelaatiokertoimen avulla, jonka mukaan koko kehon lihasmassa (kg) ei korreloi tilastollisesti merkitsevästi seerumin estradiolipitoisuuden (pmol/l) kanssa ($r=0.046, p=0.168$). Lihasmassaindeksi (kg/m^2) sen sijaan oli tilastollisesti merkitsevässä positiivisessa yhteydessä seerumin estradiolipitoisuuteen ($r = 0.07, p=0.043$).

Taulukossa 6 on esitetty käden puristusvoiman ja kävelynopeuden keskiarvot, keskihajonnat ja 95 % luottamusväli. Käden puristusvoimassa ryhmien välisiä keskiarvoja tarkasteltiin yksisuuntaisella varianssianalyysillä, jonka mukaan ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero ($F(886, 3) = 9.63, p < 0.001$). Tilastollisesti merkitsevä ero ($p < 0.001$) oli pre-menopausaalisten

ja postmenopausaalisten ryhmien välillä niin, että pre-menopausaalisten keskiarvot olivat korkeammat. Tilastollisesti merkitsevä ero ($p < 0.001$) oli myös aikaisen perimenopausaassiryhmän ja postmenopausaassiryhmän välillä niin, että aikaisen perimenopausaassiryhmän arvot olivat postmenopausaassiryhmän arvoja korkeammat. Tutkimusryhmät eivät eronneet toisistaan kävelynopeuden keskiarvojen osalta ($\chi^2(3, 889) = 5.3, p = 0.105$).

TAULUKKO 6. Käden puristusvoimaa ja kävelynopeutta kuvailevat tiedot (keskiarvot ja keskihajonnat sekä 95% luottamusvälit).

	Koko ryhmä n=902	Pre-menopausa n=237	Aikainen perimenopausa n=182	Myöhäinen perimenopausa n=193	Postmenopausa n=290	p-arvo
Käden puristusvoima (kg)	31.3±6.0 (30.9 - 31.7)	32.3±6.1 (31.5 - 33.1)	32.2±6.1 (31.4 - 33.2)	31.2±6.2 (30.3 - 32.1)	30.0±5.4 (29.3 - 30.5)	<0.001§
Kävelynopeus (m/s)	2.6±0.5 (2.6 - 2.7)	2.7±0.5 (2.6 - 2.8)	2.6±0.5 (2.6 - 2.7)	2.6±0.5 (2.6 - 2.7)	2.6±0.4 (2.5 - 2.6)	0.105#

§= yksisuuntainen varianssianalyysi,

#= Kruskal- Wallis -testi

Ikä, lihas – ja rasvamassa sekä kävelynopeus osoittautuivat tärkeimmiksi käden puristusvoiman vaihtelua selittäviksi tekijöiksi (taulukko 7). Mitä parempi lihassa ja kävelynopeus sekä mitä vähemmän ikää ja rasvamassaa, sitä parempi käden puristusvoima. Fyysisellä aktiivisuudella ei mallin mukaan ollut vaikutusta käden puristusvoimaan. Malli selitti 23 % käden puristusvoiman vaihtelusta ja se sopi hyvin aineistoon ($F(5, 872) = 51.9; p < 0.001$).

TAULUKKO 7. Kädenpuristusvoiman vaihtelu selittävien tekijöiden suhteen. (lineaarinen regressioanalyysi, n=877)

	Beta	95% LV	b	t	p-arvo
Ikä	-2.37	-4.10 - -0.65	-0.081	-2.69	<0.001
Lihassa (kg)	0.01	0.01-0.01	0.43	13.3	<0.001
Rasvamassa (kg)	-0.01	-0.00- 0.00	-0.08	-2.29	0.022
Kävelynopeus (m/s)	20.90	13.0 – 28.83	0.16	5.18	<0.001

$R^2=0.23$

$F(5,872)= 51.9; p < 0.001$.

R^2 = estimoidun mallin selitysaste; b= standardoitu regressiokerroin, Beta= standardoimaton regressiokerroin,

LV=luottamusväli; mallissa mukana vain tilastollisesti merkitsevät selittäjät.

Kävelynopeuden vaihtelua selittivät ikä, lihas- ja rasvamassa sekä puristusvoima (taulukko 8). Kävelynopeus oli sitä parempi, mitä enemmän oli lihasmassaa ja puristusvoimaa ja sitä huonompi, mitä enemmän rasvamassaa ja mitä vanhempi. Fyysisellä aktiivisuudella ei mallin mukaan ollut vaikutusta kävelynopeuteen. Malli selitti 11% kävelynopeuden vaihtelusta ja se sopi hyvin aineistoon ($F(5, 872) = 21.8; p < 0.001$).

TAULUKKO 8. Kävelynopeuden vaihtelu selittävien tekijöiden suhteen. (lineaarinen regressioanalyysi, n=877)

	Beta	95% LV	b	t	p-arvo
Ikä	-0.014	-0.03- 0.00	-0.06	-1.97	<0.001
Lihasmassa (kg)	1.07 ⁻⁵	0.00 – 0.00	0.10	2.70	0.007
Rasvamassa (kg)	-1.21 ⁻⁵	0.00 – 0.00	-0.22	-6.26	<0.001
Puristusvoima (kg)	0.001	0.001-0.002	0.19	5.18	<0.001

$R^2=0.11$

$F(5,872)=21.8; p<0.001$.

R^2 = estimoidun mallin selitysaste; b= standardoitu regressiokerroin, Beta= standardoimaton regressiokerroin, LV=luottamusväli; mallissa mukana vain tilastollisesti merkitsevät selittäjät.

Sarkopenian esiintyvyyttä tarkasteltiin vertailemalla lihasmassaindeksi-, kädenpuristusvoima- ja kävelynopeusarvoja sarkopenian raja-arvoihin. Pre-sarkopeniassa lihasmassaindeksin raja-arvo on 5.5 kg/m^2 , kädenpuristusvoiman raja-arvo on 20 kg ja kävelynopeuden raja-arvo on 0.8 m/s (Cruz-Jentoft 2010). Tarkasteltaessa lihasmassaindeksi-muuttujan frekvenssejä vaihdevuosiryhmittäin pre-sarkopenian esiintyvyys oli pre-menopausseryhmässä 0.7% (taulukko 9). Aikaisessa perimenopausseryhmässä pre-sarkopenian esiintyvyys oli 0.4% ja sarkopenian esiintyvyys oli 0.1%. Myöhäisessä perimenopausseryhmässä pre-sarkopenian esiintyvyys oli 0.6 % ja sarkopenian esiintyvyys oli 0.1%. Postmenopausseryhmässä pre-sarkopenian esiintyvyys oli 1.8%. Tämän tuloksen perusteella 47 – 55 -vuotiailla Jyväskyläläisillä naisilla pre-sarkopenian ja sarkopenian esiintyvyydet ovat erittäin alhaiset, eikä vakavaa sarkopeniaa esiinny.

TAULUKKO 9. Sarkopenian esiintyvyys vaihdevuosiryhmittäin. (frekvenssit ja prosentiosuudet)

	Pre-menopaus n=237	Aikainen perimenopaus n=182	Myöhäinen perimenopaus n=193	Postmenopaus n=290
Pre-sarkopenia	7 (2.9)	4 (2.1)	6 (3.1)	17 (5.8)
Sarkopenia	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-
Vakava sarkopenia	-	-	-	-

8 POHDINTA

Tämän tutkielman tarkoituksena oli selvittää vaihdevuosistatuksen yhteyttä lihasmassaan, käden puristusvoimaan ja kävelynopeuteen 47 – 55 -vuotiailla naisilla, sekä tarkastella sarkopenian esiintyvyyttä eri vaihdevuosiryhmissä. Tutkielman tulosten mukaan vaihdevuosistatus oli yhteydessä lihasmassaan (kg), lihasmassaindeksiin (kg/m^2) ja käden puristusvoimaan (kg). Pre-menopausi- ja aikaisen perimenopausryhmän lihasmassan ja lihasmassaindeksin keskiarvot olivat suuremmat kuin postmenopausryhmän keskiarvot. Käden puristusvoiman keskiarvoissa oli eroa pre- ja postmenopausryhmän sekä aikaisen peri- ja postmenopausryhmien välillä niin, että aikaisemmissa vaihdevuosiryhmissä keskiarvot olivat paremmat. Kädenpuristusvoiman keskiarvojen vaihtelua selittivät ikä, lihas- ja rasvamassa sekä kävelynopeus. Tutkielman tulosten perusteella pre-sarkopenian ja sarkopenian esiintyvyydet eri vaihdevuosiryhmissä olivat erittäin alhaiset, eikä vakavaa sarkopeniaa esiinny.

Tutkielman tulos tukee aikaisempia tutkimustuloksia, joiden mukaan lihasmassan väheneminen saattaa alkaa ja kiihtyä vaihdevuosien aikana (Douchi ym. 1998; Samson ym. 2000; Messier ym. 2011; Tiidus. 2011; Colson ym. 2015). Tutkielman tulosten perusteella voidaan todeta, että vaihdevuodet todennäköisesti vaikuttavat lihasmassaan, mutta aikaisempiin tutkimuksiin viitaten myös muut lihasmassan vanhenemismuutoksiin liittyvät tekijät on otettava huomioon (Cruz-Jenfort ym. 2010; Pöllänen ym. 2011). Vaikka tutkimukset ovat osoittaneet lihasmassan vähentyvän postmenopausivaiheessa verrattuna pre-menopausaaliin naisiin (Smith ym. 2014) on silti epätodennäköistä, että vähenemiseen vaikuttaisivat pelkästään vaihdevuosistatuksen aiheuttamat muutokset. Lihasmassaan vaikuttaa proteiinien synteessin ja hajoamisen tasapaino, joka reagoi hormonaalisen tasapainon lisäksi herkästi myös ravitsemustilaan, fyysiseen harjoitteluun ja lihaksen vaurioitumiseen tai sairauteen (Olivieri ym. 2014; Frontera & Ochala 2015).

Lihasmassa ei suoraan määritä lihasvoimaa tai fyysistä toimintakykyä, mutta sen on todettu olevan merkittävästi yhteydessä näihin muuttujiin (Cawthon ym. 2014). Vähentynyt lihasmassa ja heikentynyt lihasvoima ovat toimintakyvyn heikentymistä ennustavia tekijöitä (Atkinson ym. 2005) ja hyvä lihasvoima keski-iässä saattaa suojata toimintakyvyn vajauksilta myöhemmässä iässä (Rantanen ym. 1999).

Tässä tutkimuksessa tutkimusryhmät jaettiin käyttäen STRAW +10 ohjeistusta (Harlow ym. 2012), jossa otetaan huomioon seerumin hormonipitoisuudet ja itseraportoitu kuukautiskierto. Koska E₂-pitoisuuksissa oli suurta yksilöllistä vaihtelua, käytettiin vaihdevuosistatuksen määrittämiseen FSH-pitoisuuksia ja itseraportoitua vuotopäiväkirjaa. FSH- pitoisuus kasvaa estrogeenin määrän vähenemisestä johtuen ja sen pitoisuuden kasvua pidetään yhtenä vaihdevuosien määrityksen indikaattorina (Rannevik ym. 1986). Postmenopausisryhmällä seerumin estrogeenitasot ovat pre-menopausisryhmää alhaisemmat, mutta tämä tutkielma ei suoraan pystynyt osoittamaan vain estrogeenitasojen laskun yhteyttä lihasmassan vähenemiseen. Lihasmassan (kg) ja lihasmassaindeksin (kg/m²) yhteyttä seerumin estradiolipitoisuuteen tarkasteltiin Pearsonin korrelaatiokertoimella, jonka mukaan lihasmassa ei korreloi estradiolipitoisuuden kanssa, mutta sen sijaan lihasmassaindeksin ja estradiolipitoisuuden välillä oli yhteys ($r=0.07$, $p=0.043$).

Estrogeenin merkitys naisten lihaskudoksen vanhenemiseen on ollut yhä kasvavassa määrin tutkimuksen kohteena viimeisten vuosikymmenten aikana (Enns & Tiidus 2010) ja postmenopausaalisten naisten seerumin estrogeenitasojen ja vähentyneen lihasmassan yhteydet kaipaavat yhä lisätutkimusta (van Geel ym. 2009). Lisäksi Pöllänen ym. tutkimusten (2011; 2015) mukaan systeemisesti tuotettu estrogeeni ei ole ainoa lihaskudokseen vaikuttava estrogeenin lähde eikä lihaskudoksen estrogeenipitoisuus ei heikkene vaihdevuosien aiheuttamien systeemisten hormonimuutosten mukaisesti.

Lihassoimaa mitattiin käden puristusvoimamittauksella, jonka on todettu indikoivan koko kehon voimatasoa (Rantanen ym. 1994) ja sen on todettu olevan luotettava mittausten menetelmä, kun käytössä on standardoidut mittausmenetelmät ja oikein kalibroidut laitteet (Mathiowets, 2002). Puristusvoimatestien keskiarvoissa ryhmien välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero pre- ja postmenopausisryhmien sekä aikaisen peri- ja postmenopausisryhmien välillä niin, että aikaisemmassa vaihdevuosiryhmässä olevien keskiarvot olivat korkeammat. Koska keskiarvoero oli merkitsevä ($p<0.001$), pyrittiin puristusvoiman vaihtelua selittämään lineaarisella regressiomallilla. Malliin lisättiin selittäviksi tekijöiksi ikä, lihas- ja rasvamassa, kävelynopeus ja fyysinen aktiivisuus, joista muut paitsi fyysinen aktiivisuus selittivät käden puristusvoiman vaihtelua tilastollisesti merkitsevästi. Myös aikaisemmissa tutkimuksissa iän on todettu määrittävän puristusvoimaa, ja naisilla puristusvoiman on todettu heikkenevän 1.6 kg jokaista kymmentä vuotta kohti 20 ikävuoden jälkeen (Budziareck ym. 2008). Aikaisemmissa tutkimuksissa

on myös todettu antropometristen muuttujien olevan yhteydessä puristusvoimaan (Budziareck ym. 2008; Massy-Westropp ym. 2011).

Kävelynopeudessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa tutkimusryhmien välillä ($p= 0.105$), joten vaihdevuosistatus ei ollut yhteydessä kävelynopeuteen. Kävelynopeutta pidetään yhtenä kävelyn tärkeimmistä mitattavista muuttujista ja toimintakyvyn mittarina se osoittaa yhteyksiä muun muassa tasapainoon ja toiminnalliseen liikkumiskykyyn (Pearson ym. 2004). Kävelynopeuden mittaamisen avulla voidaan ennustaa toiminnanvajavuuksia ja kaatumisriskiä (Guralnik ym. 2000) ja 0.08 m/s muutoksen on todettu olevan kliinisesti merkittävä liikkumiskyvyn kannalta (Kwon ym. 2009). Kävelynopeuden heikentymisen yhteydet toimintakykyyn on pystytty todistamaan tutkimuksin, joissa tutkittavina on ollut yli 65-vuotiaita (Shinkai ym. 2000, Kwon ym. 2009). Tämän tutkielman tutkittavat olivat verraten nuoria ja hyväkuntoisia, jotta testi olisi ollut tarpeeksi sensitiivinen toimintakyvyn heikentymisen mittaamiseen.

Sarkopenian esiintyvyyttä tarkasteltiin EWGSOP-kriteereiden mukaisesti vaihdevuosisiryhmittäin. Pre-sarkopeniaa esiintyi kaikissa vaihdevuosisiryhmissä niin, että korkein esiintyvyys (5.8%) oli postmenopausryhmässä. Sarkopeniaa esiintyi yhdellä aikaiseen ja yhdellä myöhäiseen perimenopausryhmään kuuluvalla, joten näissä ryhmissä esiintyvyys oli 0.5 %. Vakavaa sarkopeniaa ei esiintynyt missään vaihdevuosisiryhmässä. Tämän tutkielman tulokset sarkopenian esiintyvyydestä ovat yhteneväisiä aikaisemman tutkimustuloksen kanssa, jonka mukaan sarkopenian esiintyvyys suomalaisilla 70 – 80 -vuotiailla naisilla oli ainoastaan 0.9% - 2.7% (Patil ym. 2013). Tämän tutkielman tutkittavat olivat myös aiempiin tutkimuksiin verrattuna nuoria, sillä heidän keski-ikänsä oli 51 vuotta.

Sarkopenian esiintyvyyden on todettu riippuvan käytetystä diagnosointitavasta (Bijlsma ym. 2013). Esimerkiksi kansainvälinen työryhmä, The Foundation for the National Institutes of Health (FNIH), määrittelee sarkopenian raja-arvoiksi puristusvoiman osalta naisille <16 kg ja laskee raajojen rasvattoman massan suhteutettuna kehon painoindeksiin, jolloin naisten raja-arvo on <0.521 (Studenski ym. 2014). Tässä tutkielmassa lihasmassaa tarkasteltiin lihasmassaindeksin avulla, jossa raajojen rasvaton kudokseksi jaettiin pituuden neliöllä. Tällä laskukaavalla laskettu lihasmassaindeksi on yleisesti käytetty indeksi, jonka avulla on osoitettu lihasmassan ja fyysisen toimintakyvyn välisiä yhteyksiä (Baumgartner ym. 1998).

Tutkielman vahvuutena voidaan pitää käytettyä ERMA-aineistoa, jossa oli kattava otos vaihdevuosi-ikäisiä naisia kaikissa eri vaihdevuosien vaiheissa. Vahvuutena voidaan pitää myös tutkimuksen eettisyyttä, jota on tarkemmin tarkasteltu tutkielman menetelmäosiossa. Eettisyyttä ja tieteellisiä käytäntöjä noudatettiin tutkimuksen kaikissa vaiheissa. Tutkittavien tietosuoja turvattiin aineiston käyttöön liittyvän vaitiolosopimuksen avulla, analyseissa käytettiin henkilötunnisteetonta tutkimusaineistoa ja tutkimusaineisto säilytettiin huomioiden asianmukainen tietosuoja. Tutkimusaineiston keräämisessä käytetyt mittausmenetelmät, kuten käden puristusvoima – ja kävelynopeustestit sekä DXA-mittaukset ovat valideja ja reliaabeleita menetelmiä, mitä voidaan pitää tutkielman vahvuutena.

Tutkielman vahvuutena voidaan pitää myös käytettyjä analyysimenetelmiä. DXA- mittaus on luotettava kehon koostumuksen mittari (Van Der Ploeg ym. 2003). Tässä tutkielmassa lihasmassa mitattiin DXA-mittauksella, josta lihasmassan (kg) ja raajojen rasvattomasta kudoksesta lasketun lihasmassaindeksin (ALM/m^2) keskiarvoja verrattiin neljässä vaihdevuosiryhmässä. Lihasmassan ja lihasmassaindeksin keskiarvoeroja tarkasteltiin kovarianssianalyysillä (ANCOVA), joka mahdollisti mallin vakioinnin. Aikaisemmissa tutkimuksissa yksittäisiä ja itsenäisiä lihasmassaan vaikuttavia tekijöitä ikääntyneellä naisella on todettu olevan kehon rasvamassa (Janssen ym. 2000) ja fyysinen aktiivisuus (Baumgartner ym. 1999), joilla tutkielman kovarianssianalyysi vakioitiin. Myös lineaarisissa regressiomalleissa selittäviksi tekijöiksi valittiin muuttujat, joilla on aikaisemmissa tutkimuksissa todettu olevan yhteyksiä selitettävään muuttujaan.

Tutkielman heikkoutena on poikkileikkausasetelma, joka ei mahdollista kausaalipäätelyiden tekemistä. Tutkittavien seuranta pidemmältä ajanjaksolta tarjoaisi aiheesta lisää tietoa, kuten myös tutkittavien seuranta pidemmälle postmenopaussivaiheessa. Tutkielmassa pyrittiin selvittämään vaihdevuosien yhteyttä lihasmassaan (kg), mutta tutkielma ei selvittänyt vaihdevuosien vaikutusta lihaksen laatuun. Lihasmassan pienenemisen lisäksi lihaksen koostumuksen on todettu heikentyvän ikääntyessä (D'Antona 2003). Ikääntyneen lihaksessa tapahtuu rasvan infiltraatiota, minkä on todettu heikentävän lihaksen toimintakykyä (Akima ym. 2015). Lihaksen toimintakyvyn heikkenemisen on osoitettu olevan voimakkaampaa naisilla kuin miehillä (Charlier ym. 2015), minkä takia olisi aiheellista tutkia vaihdevuosien yhteyttä sekä lihasmassaan että lihaksen laatuun.

Tutkielman tuloksista päätellen näyttää siltä, että mitä pidemmälle vaihdevuodet etenevät, sitä vähemmän on lihasmassaa, mikä edelleen näyttää vaikuttavan myös käden puristusvoimaan. Vaikka tulosten perusteella sarkopenian esiintyvyys eri vaihdevuosiryhmissä oli erittäin alhainen, tulisi menopaussi-ikää lähestyvien naisten viimeistään tässä vaiheessa kiinnittää huomiota lihasmassaa ylläpitäviin elintapoihin.

LÄHTEET

- Acharya, K., Finkelstein, S., Bless, E., Nettles, S., Mulac-Jericevic, Conneely, O. & Tetel, M. 2015. Estradiol preferentially induces progesterin receptor α (pr α) over pr β in cells expressing nuclear receptor coactivators in the female mouse hypothalamus. *eNeuro* 2 (4).doi: 10.1523/ENEURO.0012-15.2015
- Ahtiainen, M., Pöllänen, E., Ronkainen, P. H. A., Alen, M., Puolakka, J., Kaprio, J., Sipilä, S. & Kovanen, V. 2012. Age and estrogen-based hormone therapy affect systemic and local IL-6 and IGF-1 pathways in women. *Age*. 34(5). 1249–1260. <http://doi.org/10.1007/s11357-011-9298-1>
- Akima, H., Yoshiko, A., Hioki, M., Kanehira, N., Shimaoka, K., Koike, T., Sakakibara, H. & Oshida, Y. 2015. Skeletal muscle size is a major predictor of intramuscular fat content regardless of age. *European Journal of Applied Physiology*. 115 (8) 1627-1635 doi: 10.1007/s00421-015-3148-2
- Alen, M. & Rauramaa, R. 2011. Liikunnan vaikutukset elinjärjestelmittain. Teoksessa I. Vuori. S. Taimela & U. M. Kujala (toim.) *Liikuntalääketiede*. 3.–5. painos. Helsinki: Duodecim. 30–39.
- Ali, S. & Garcia, J. M. 2014. Sarcopenia, cachexia and aging: Diagnosis, mechanisms and therapeutic options. A mini-review. *Gerontology*. 60(4). 294-305. doi:10.1159/000356760
- Andersen, J., Terzis, G. & Kryger, A. 1999. Increase in the degree of co-expression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle fibres of the very old. *Muscle Nerve* 22: 449–454.
- Andersen, J. 2003. Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle. *Scand J Med Sci Sports*. 13(1):40-47. doi: 10.1034/j.1600-0838.2003.00299.x
- Atkinson, H. H., Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Penninx, B. W., Fried, L. P., Guralnik, J. M. and Williamson, J. D. 2005. Predictors of Combined Cognitive and Physical Decline. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53: 1197-1202.
- Barros, R. P. A., Machado, U. F., Warner, M. & Gustafsson, J.-Å. 2006. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ER β and ER α . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103(5). 1605–1608. <http://doi.org/10.1073/pnas.0510391103>

- Baumgartner, R., Koehler, K.M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S., Ross, R., Garry, P. & Lindemann, R. 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 147:755–763
- Baumgartner, R.N., Waters, D.L., Gallagher, D., Morley, J.E., Garry, P.J. 1999. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mechanisms of Ageing and Development.* 107(2):123-136. doi: //doi.org/10.1016/S0047-6374(98)00130
- Beaudart, C., McCloskey, E., Bruyère, O., Cesari, M., Rolland, Y., Rizzoli, R., Araujo de Carvalho, I., Thiyagarajan, J., Bautmans, I., Bertiere, M., Brandi, M., Al-Daghri N., Burlet, N., Cavalier, E., Cerreta, F., Cherubini, A., Fielding, R., Gielen, E., Landi, F., Petermans, J., Reginser, J., Visser, M. & Cooper. C. 2016. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatrics.* 16. 170. <http://doi.org/10.1186/s12877-016-0349-4>
- Bijlsma, A., Meskers, C., Ling, C., Narici, M., Kurrle, S. E., Cameron, I., Westendorp, R., Maier, A. 2013. Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort. *Age.* 35(3). 871–881. <http://doi.org/10.1007/s11357-012-9384-z>
- Bohannon, R. 1997. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. *Age Ageing* 1997;26:15-19.
- Brinton, R.D., Thompson, R.F., Foy, M.R., Baudry, M., Wang, J., Finch, C.E., Morgan, T.E., Pike, C.J., Mack, W.J., Stanczyk, F.Z. & Nilsen. J. 2008. Progesterone receptors: form and function in brain. *Front Neuroendocrinol* 29:313-339. doi:10.1016/j.yfrne.2008.02.001 pmid:18374402
- Brooke, M. & Kaiser, K. 1970. Three "myosin adenosine triphosphatase" systems: the nature of their pH lability and sulfhydryl dependence. *Journal Histochem Cytochem* 18(9): 670-2. doi: 10.2147/CIA.S55842.
- Brown, W. 1972. A method for estimating the number of motor units in thenar muscles and the changes in motor unit count with ageing. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 35(6). 845-852.
- Brown, M. 2008. Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging. *Advances in Physiology Education* 32 (2) 120-126; DOI:10.1152/advan.90111.2008.
- Budziareck, M., Duarte, R. & Barbosa-Silva. 2008. Reference values and determinants for hand grip strength in healthy subjects. *Clinical Nutrition* , Volume 27 , Issue 3 , 357 - 362

- Burns, J., Johnson, D., Watts, A., Swerdlow, R. & Brooks, W. 2010. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Arch Neurol* 67:428–433
- Burns, K. & Korach, K. 2012. Estrogen receptors and human disease: an update. *Archives of Toxicology*. 86(10). 1491–1504.
- Campbell, M., McComas, A. & Petito, F. 1973. Physiological changes in ageing muscles. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 36(2). 174-182. PMID: 4249441.
- Capllonch-Amer, G., Sbert-Roig, M., Galmés-Pascual, P., Proenza, A., Lladó, I., Gianotti, M. & García-Palmer, G. 2014. Estradiol stimulates mitochondrial biogenesis and adiponectin expression in skeletal muscle *J Endocrinol* 221 (3) 391-403. doi: 10.1530/JOE-14-0008
- Cawthon, P. M., Peters, K. W., Shardell, M. D., McLean, R. R., Dam, T.-T. L., Kenny, A. M., Fragala, M.S., Harris, T., Kiel, D., Guralnik, J., Ferrucci, L., Kritchevsky, S., Vassileva, M., Studenski, S. & Alley, D. E. 2014. Cutpoints for Low Appendicular Lean Mass That Identify Older Adults With Clinically Significant Weakness. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(5), 567–575. <http://doi.org/10.1093/gerona/glu02>
- Charlier, R., Mertens, E., Lefevre, J. & Thomis, M. 2015. Muscle mass and muscle function over the adult life span: A cross-sectional study in Flemish adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 61 (2). 161-167.
- Colson, B., Petersen, K., Collins, B., Lowe, D., Thomas, D. 2015. The myosin super-relaxed state is disrupted by estradiol deficiency. *Biochem Biophys Res Commun*. 456(1):151-155.
- Cooper, R., Kuh, D. & Hardy, R. 2010. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 341:c4467
- Couse, J., Lindzey, J., Grandien, K., Gustafsson, J. & Korach, K. 1997. Tissue Distribution and Quantitative Analysis of Estrogen Receptor- α (ER α) and Estrogen Receptor- β (ER β) Messenger Ribonucleic Acid in the Wild-Type and ER α -Knockout Mouse. *Endocrinology*. Volume 138. Issue 1.4613–4621. doi.org/10.1210/endo.138.11.5496
- Cruz-Jentoft, A. J., Landi, F., Schneider, S.M., Zúñiga, C., Arai, H., Boirie, Y., Chen, L., Fielding, R., Martin, F., Michel, J., Sieber, C., Stout, J., Studenski, S., Vellas, B., Woo, J., Zamboni, M. & Cederholm, T. 2014. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative

- (EWGSOP and IWGS). *Age and Ageing*. 43(6). 748–759. <http://doi.org/10.1093/ageing/afu115>
- Cruz-Jentoft, A., Baeyens, J., Bauer, J., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F., Michel, J-P., Rolland, Y., Schneider, S., Topinkova, E., Vandewoude, M. & Zamboni, M. 2010. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*. 39(4). 412–423. doi.org/10.1093/ageing/afq034
- D'Antona, G., Pellegrino, M. A., Adami, R., Rossi, R., Carlizzi, C. N., Canepari, M., Saltin, B. & Bottinelli, R. 2003. The effect of ageing and immobilization on structure and function of human skeletal muscle fibres. *The Journal of Physiology*. 552(Pt 2). 499–511. doi.org/10.1113/jphysiol.2003.046276
- Dalal, P.K. & Agarwal, M. 2015. Postmenopausal syndrome. *Indian Journal of Psychiatry*. 57(Suppl 2). S222–S232. <http://doi.org/10.4103/0019-5545.161483>
- Daya, S. 2004. Follicle-stimulating hormone in clinical practice: an update. *Treat Endocrinol*. 3(3): 161-71.
- Demontis, F., Piccirillo, R., Goldberg, A.L. & Perrimon, N. 2013. Mechanisms of skeletal muscle aging: insights from *Drosophila* and mammalian models. *Dis. Model. Mech*. 6. 1339–1352.
- Di Tano, G., Fulle, S., Pietrangelo, T., Bellomo, R. & Fanò, G. 2005. Sarcopenia: characteristics. genesis. remedies. *Sport Science Health*.1:69-74. DOI 10.1007/s11332-2005-004-0013-4
- Douchi, T., Yamamoto, S., Nakamura, S., Ijuin, T., Oki, T., Maruta, K. & Nagata, Y. 1998. The effect of menopause on regional and total body lean mass. *Maturitas*. 29(3):247-252. [doi: //doi.org/10.1016/S0378-5122\(98\)00035-8](http://doi.org/10.1016/S0378-5122(98)00035-8)
- Duchateau, J. & Enoka, R. Human motor unit recordings: origins and insight into the integrated motor system. 2011. *Brain Research*. 1409:42-61. [doi: 10.1016/j.brainres.2011.06.011](http://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.06.011).
- Enns, D.L. & Tiidus, P.M. 2010. The Influence of Estrogen on Skeletal Muscle. *Sports Med* 40: 41
- Enoka, R. 2015. *Neuromechanics of Human Movement*. 5th edition. United States: Human Kinetics Publishers.
- Farhat, M., Lavigne, M. & Ramwell, P. 1996. The vascular protective effects of estrogen. *The FASEB Journal*. 1996;10(5):615-624.

- Faulkner, J. A., Davis, C. S., Mendias, C. L., & Brooks, S. V. 2008. The aging of elite male athletes: age-related changes in performance and skeletal muscle structure and function. *Clinical Journal of Sport Medicine : Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*.18.6.501–507. <http://doi.org/10.1097/JSM.0b013e3181845f1c>
- Freeman, E.W., Sammel, M.D., Liu, L., Gracia, C.R., Nelson, D.B. & Hollander, L. 2004. Hormones and Menopausal Status as Predictors of Depression in Women in Transition to Menopause. *Arch Gen Psychiatry*. 61(1):62–70. doi:10.1001/archpsyc.61.1.62
- Frontera, W., Hughes, V., Fielding, R., Fiatarone, M., Evans, W. & Roubenoff, R. 2000. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *Journal of Applied Physiology* Apr. 88 (4) 1321-1326.
- Frontera, W. & Ochala, J. 2015. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcif Tissue Int* 96: 183. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y>
- Frontera, W. 2017. Physiologic Changes of the Musculoskeletal System with Aging: A Brief Review. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 28(4):705-711. doi: 10.1016/j.pmr.2017.06.004.
- Gellersen, B., Fernandes, M., Brosens, J. 2009. Non-genomic progesterone actions in female reproduction. *Human Reproduction Update*. Volume15 (1) 1119–138
- Goodpaster, B., Thaete, F., Kelley, D. 2000. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 71:885–892.
- Gower, B. & Nyman, L. 2000. Associations among Oral Estrogen Use, Free Testosterone Concentration, and Lean Body Mass among Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Volume 85. Issue 12 (1) 4476–4480.
- Greising, S. M., Carey, R. S., Blackford, J. E., Dalton, L. E., Kosir, A. M. & Lowe, D. A. 2011. Estradiol treatment, physical activity and muscle function in ovarian-senescent mice. *Experimental Gerontology*. 46(8). 685–693. <http://doi.org/10.1016/j.exger.2011.04.006>
- Gruber, C., Tschugguel, W., Schneeberger, C. & Huber, J. 2002. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med*. 346(5):340-352 doi: 10.1056/NEJMra000471
- Guralnik, J., Ferrucci, L., Pieper, C., Leveille, S., Markides, K., Ostir, G., Studenski, S., Berkman, L. & Wallace, R. 2000. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Apr;55(4):M221-31.

- Hamilton, K., Arao, K. & Korach, K. 2014. Estrogen hormone physiology: Reproductive findings from estrogen receptor mutant mice. *Reproductive Biology*. 14(1):3-8. doi: [//doi.org/10.1016/j.repbio.2013.12.002](https://doi.org/10.1016/j.repbio.2013.12.002)
- Harlow, S., Gass, M., Hall, J., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R., Sherman, S., Sluss, P., de Villiers, T. 2012. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 97(4):1159–1168. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>
- Henrich, J., Hughes, J., Kaufman, S., Brody, D. & Curtin, L. 2006. Limitations of follicle-stimulating hormone in assessing menopause status: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2000). *Menopause*. 13(2). 171-177.
- Howles, C.M. 2000. Role of LH and FSH in ovarian function. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 161(1):25-30. doi.org/10.1016/S0303-7207(99)00219-1
- Iannuzzi-Sucich, M., Prestwood, K.M. & Kenny, A.M. 2002. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57: M772–M777.
- International Working Group on Sarcopenia. 2011. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. *Journal of the American Medical Directors Association*. 12(4). 249–256.
- Janssen, I., Heymsfield, S., Wang, Z., Ross, R. 2000. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *Journal of Applied Physiology*. 89 (1) 81-88.
- Jones, C.M. & Boelaert, K. 2015. The Endocrinology of Ageing: A Mini-Review. *Gerontology* 61: 291-300.
- Kalbe, C., Mau, M., Wollenhaupt, K. & Rehfeldt, C. 2007. Evidence for Estrogen receptor a and b expression in skeletal muscle of pigs. *Histochem Cell Biol* 127: 95. <https://doi.org/10.1007/s00418-006-0224->
- Kararizou, E., Manta, P., Kalfakis, N. & Vassipoulos, D. 2009. Age-related morphometric characteristics of human skeletal muscle in male subjects. *Polish Journal of Pathology*. 4:186-188.
- Kastner, P.A., Krust, B., Turcotte, U., Stropp, L., Tora, H., Gronemeyer, P. & Chambon, P. 1990. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J*. 9:1603-1614

- Kendall, B. & Easton, R. 2002. Exercise-Induced Muscle Damage and the Potential Protective Role of Estrogen. *Sports Med* 32: 103. doi.org/10.2165/00007256-200232020-00003
- Kenny, A., Dawson, L., Kleppinger, A., Iannuzzi-Sucich, M. & Judge, J. 2005. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in nonobese women who are long-term users of estrogen-replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 58(5):M436-40
- Kwon, S., Perera, S., Pahor, M., Katula, J., King, A., Groessl, J. & Studenski, S. 2009. What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). *J Nutr Health Aging* 13: 538. <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0104-z>
- La Colla, A., Vasconsuelo, A. & Boland, R. 2013. Estradiol exerts antiapoptotic effects in skeletal myoblasts via mitochondrial PTP and MnSOD. *J. Endocrinol.* 216. 331–341.
- Laakkonen, E. K., Soliymani, R., Karvinen, S., Kaprio, J., Kujala, U. M., Baumann, M., Sipilä, S., Kovanen, V. & Lalowski, M. 2017. Estrogenic regulation of skeletal muscle proteome: a study of premenopausal women and postmenopausal MZ cotwins discordant for hormonal therapy. *Aging Cell*. 16: 1276–1287. doi:10.1111/accel.12661
- Lai, S., Collins, B., Colson, B., Kararigas, G., Lowe, D. 2016. Estradiol modulates myosin regulatory light chain phosphorylation and contractility in skeletal muscle of female mice. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* Published 1 May 2016 Vol. 310 no. 9. E724-E733 DOI:10.1152/ajpendo.00439.2015
- Laven, J. & Frauser. 2006. What role of estrogens in ovarian stimulation. *Maturitas* 54. 356-362.
- Lexell, J., Henriksson-Larsén K., Winblad, B. & Sjöström, M. 1983. Distribution of different fiber types in human skeletal muscle: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle & Nerve*.6(8): 588-95.
- Lexell, J., Taylor, C. & Sjöström, M. 1988. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *Journal of the Neurological Sciences*. 84(2-3):275-94.
- Lexell, J. & Downham, D. 1991. The occurrence of fibre-type grouping in healthy human muscle: a quantitative study of cross-sections of whole vastus lateralis from men between 15 and 83 years. *Acta Neuropathol*. 81: 377-381.

- Li, J., Duan, H., Wang, S., Sun, F., Gan, L., Tang, Y., Xu, Q. & Li, T. 2017. Expression Pattern of G-Protein-Coupled Estrogen Receptor in Myometrium of Uteri with and without Adenomyosis.” *BioMed Research International*. doi:10.1155/2017/5974693
- Lowe, D. A., Baltgalvis, K. A. & Greising, S. M. 2010. Mechanisms behind Estrogens’ Beneficial Effect on Muscle Strength in Females. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 38(2). 61–67. doi.org/10.1097/JES.0b013e3181d496bc
- Makanae, Y. & Fujita, S. 2015. Role of exercise and Nutrition in the Prevention of Sarcopenia. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 61. 125-7. doi: 10.3177/jnsv.61.S125
- Maltais, M., Desroches, J. & Dionne, I. 2009. Changes in muscle mass and strength after menopause. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 9(4):186
- Masjoudi, M., Amjadi, M. A. & Leyli, E. K. N. 2017. Severity and Frequency of Menopausal Symptoms in Middle Aged Women. *Rasht. Iran. Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*. 11(8). QC17–QC21. doi.org/10.7860/JCDR/2017/26994.10515
- Massy-Westropp, N. M., Gill, T. K., Taylor, A. W., Bohannon, R. W., & Hill, C. L. 2011. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Research Notes*, 4, 127. <http://doi.org/10.1186/1756-0500-4-127>
- Mathiowetz, V. 2002. Comparison of Rolyan and Jamar dynamometers for measuring grip strength. *Occup. Ther. Int.*, 9: 201-209. doi:10.1002/oti.165
- Maxwell, L., Faulkner, J. & Hyatt, G. 1974. Estimation of number of fibers in guinea pig skeletal muscles. *J Appl Physiol*. 1974;37(2):259-264.
- McArdle, W., Katch, F., Katch, V. 2007. *Exercise Physiology Energy, Nutrition, and Human Performance*. Lippincott Williams & Wilkins, Maryland.
- McClung, J., Davis, M., Wilson, E., Goldsmith, E. & Carson, J. 2006. Estrogen status and skeletal muscle recovery from disuse atrophy *Journal of Applied Physiology* Jun 2006. 100 (6) 2012-2023; DOI:10.1152/jappphysiol.01583.2005
- McKinlay, S., Brambilla, D., Posner, J. 2008. The normal menopause transition. *Maturitas*. 61(1-2): 4-16.
- McNally, E.M., Lapidos, K.A. & Wheeler M.T. 2006. Skeletal Muscle Structure and Function. In: Runge M.S., Patterson C. (eds) *Principles of Molecular Medicine*. Humana Press. Doi //doi.org/10.1007/978-1-59259-963-9_67
- Mero, A., Nummela, A., Keskinen, K. & Häkkinen, K. (toim.) 2004. *Urheiluvammennus*. Jyväskylä.

- Messier, V., Rabasa-Lhoret, R., Barbat-Artigas, S., Elisha, B., Karelis, A.D., Aubertin-Leheudre, M. 2011. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. *Maturitas*. 68(4):331-336.
- Nelson, H. 2008. Menopause. *Lancet* 1; 371: 760-70.
- Niensted, W., Hänninen, O., Arstila, A. & Björkqvist, S. 2009. Ihmisen fysiologia ja anatomia. 18. uudistettu painos. Helsinki: WSOY.
- Nilsson, S., Mäkelä, S., Treuter, E., Tujague, M., Thomsen, J., Andersson, G., Enmark, E., Pettersson, K., Warner, M. & Gustafsson, J. 2001. Mechanisms of Estrogen Action. *Physiological Reviews*. 81(4).
- Olivieri, F., Ahtiainen, M., Lazzarini, R., Pöllänen, E., Capri, M., Lorenzi, M., Fulgenzi, G., Albertini, M., Salvioli, S., Alen, M., Kujala, U., Borghetti, G., Babini, L., Kaprio, J., Sipilä, S., Franceschi, C., Kovanen, V. & Procopio, A.D. 2014. Hormone replacement therapy enhances IGF-1 signaling in skeletal muscle by diminishing miR-182 and miR-223 expressions: a study on postmenopausal monozygotic twin pairs. *Aging Cell*. 13(5). 850–861.
- Oosthuyse, T. & Bosch, A. N. 2017. The Effect of Gender and Menstrual Phase on Serum Creatine Kinase Activity and Muscle Soreness Following Downhill Running. *Antioxidants*, 6(1), 16. <http://doi.org/10.3390/antiox6010016>
- Patil, R., Uusi-Rasi, K., Pasanen, M., Kannus, P., Karinkanta, S. & Sievänen, H. 2013. Sarcopenia and osteopenia among 70–80-year-old home-dwelling Finnish women: Prevalence and association with functional performance. *Osteoporosis International*. 24 (3). 787-796.
- Pearson, O., Busse, M., Deursen, R. & Wiles, C. 2004. Quantification of walking mobility in neurological disorders: review. *Q J Med* 97:463-475.
- Pöllänen, E., Sipilä, S., Alen, M., Ronkainen, P., Ankarberg-Lindgren, C., Puolakka, J., Suominen, H., Hämäläinen, E., Turpeinen, U., Konttinen, Y. & Kovanen, V. 2011. Differential influence of peripheral and systemic sex steroids on skeletal muscle quality in pre- and postmenopausal women. *Aging Cell*.10(4):650-660. doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00701.x
- Pöllänen, E., Kangas, R., Horttanainen, M., Niskala, P., Kaprio, J., Butler-Browne, G., Mouly, V., Sipilä, S. & Kovanen, V. 2015. Intramuscular sex steroid hormones are associated with skeletal muscle strength and power in women with different hormonal status. *Aging Cell* 14. 236–248.

- Rannevik, G.K., Carlstrom, S., Jeppsson, B., Bjerre, B. & Svanberg, B. 1986. A prospective long-term study in women from pre-menopause to post-menopause: changing profiles of gonadotrophins, oestrogens and androgens. *Maturitas*. 8:297-307.
- Rannevik, G., Jeppsson, S., Johnell, O., Bjerre, B., Laurell-Borulf, Y. & Svanberg, L. 1995. A longitudinal study of the perimenopausal transition: Altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas*. 21(2):103-113.
- Rantanen, T., Masaki, K., Foley, D., Masaki, K., Leveille, S., Curb, D. & White, L. 1998. Grip strength changes over 27 years in Japanese-American men. *J Appl Physiol*. 85:2047-2053
- Rantanen, T., Era, P., Kauppinen, M., Heikkinen, E. 1994. Maximal isometric muscle strength and socio-economic status, health and physical activity in 75-year-old persons. *J Aging Phys Activity*. 2:206-220.
- Rantanen, T., Guralnik, J.M. & Foley, D. Midlife Hand Grip Strength as a Predictor of Old Age Disability. *JAMA*. 1999;281(6):558–560. doi:10.1001/jama.281.6.558
- Ribas, V., Drew, B.G., Zhou, Z., Phun, J., Kalajian, N.Y., Soleymani, T., Daraei, P., Widjaja, K., Wanagat, J., de Aguiar Vallim, T.Q., Fluit, A.H., Bensinger, S., Le, T., Radu, C., Whitelegge, J.P., Beaven, S.W., Tontonoz, P., Lusic, A.J., Parks, B.W., Vergnes, L., Reue, K., Singh, H., Bopassa, J.C., Toro, L., Stefani, E., Watt, M.J., Schenk, S., Akerstrom, T., Kelly, M., Pedersen, B.K., Hewitt, S.C., Korach, K.S. & Hevener A.L. 2016. Skeletal muscle action of estrogen receptor alpha is critical for the maintenance of mitochondrial function and metabolic homeostasis in females. *Sci. Transl. Med*. 8. 334ra54
- Roberts, A. 2010. *The Complete Human Body: The Definitive Visual Guide*. New York. NY:DK.
- Ronkainen, P., Kovanen, V., Alén, M., Pöllänen, E., Palonen, E.M., Ankarberg-Lindgren, C., Hämäläinen, E., Turpeinen, U., Kujala, U., Puolakka, J., Kaprio, J. & Sipilä, S. 2009. Postmenopausal hormone replacement therapy modifies skeletal muscle composition and function: a study with monozygotic twin pairs. *Journal of Applied Physiology* Jul 107 (1) 25-33; DOI:10.1152/jappphysiol.91518.2008
- Rosenberg, I. 1997. Sarcopenia; origins and clinical relevance. *Journal of Nutrition*. 127. 990-1.
- Samson, M.M., Meeuwsen, I.B., Crowe, A., Dessens, J.A., Duursma, S.A. & Verhaar, H.J. 2000. Relationships between physical performance measures, age, height and body weight in healthy adults. *Age Ageing*. 29:235

- Santi, D., Casarini, L., Alviggi, C. & Simoni, M. 2017. Efficacy of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone. FSH + Luteinizing Hormone. Human Menopausal Gonadotropin or FSH + Human Chorionic Gonadotropin on Assisted Reproductive Technology Outcomes in the “Personalized” Medicine Era: A Meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 8(114) doi.org/10.3389/fendo.2017.00114
- Sasaki, J.E., John, D. & Freedson, P.S. 2011. Validation and comparison of ActiGraph activity monitors. *J Sci Med Sport* 2011. 14(5):411-416.
- Shafiee, G., Keshtkar, A., Soltani, A., Ahadi, Z., Larijani, B. & Heshmat, R. 2017. Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta- analysis of general population studies. *Journal of diabetes and metabolic disorders* 16. 21-31. DOI: 10.1186/s40200-017-0302-x
- Shinkai, S., Watanabe, S., Kumagai, S., Fujiwara, Y., Amano, H., Yoshida, H. & Shibata, H. 2000. Walking speed as a good predictor for the onset of functional dependence in a Japanese rural community population. *Age and Ageing*, 29(5), 441–446. PubMed doi:10.1093/ ageing/29.5.441
- Simpson., E. 2003. Sources of estrogen and their importance. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 86(3):225-230. doi: //doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00360-1
- Sipilä, S., Taaffe, D., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J. & Suominen, H. 2001. Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clinical Science* 101(2) 147-157. DOI: 10.1042/cs1010147
- Sitnick, M., Foley, A., Brown, M. & Spangenburg, E. 2006. Ovariectomy prevents the recovery of atrophied gastrocnemius skeletal muscle mass. *Journal of Applied Physiology* Jan 2006. 100 (1) 286-293; DOI:10.1152/jappphysiol.00869.2005
- Smith, G. I., Yoshino, J., Reeds, D.N., Bradley, D., Burrows, R.E., Heisey, H.D., Moseley, A. C. & Mittendorfer, B. 2014. Testosterone and Progesterone. But Not Estradiol. Stimulate Muscle Protein Synthesis in Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 99(1). 256–265. //doi.org/10.1210/jc.2013-2835
- Solomon, C., Hu, F., Dunaif, A., Rich-Edwards, J., Willett, W., Hunter, D., Colditz, G., Speizer, F., Manson, J. 2001. Long or Highly Irregular Menstrual Cycles as a Marker for Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 286(19):2421–2426. doi:10.1001/jama.286.19.2421

- Studenski, S., Peters, K., Alley, D., Cawthon, P., McLean, R., Harris, T. & Vassileva, M. 2014. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale. Study Description. Conference Recommendations. and Final Estimates. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 69(5). 547–558. //doi.org/10.1093/gerona/glu010
- Taaffe, D.R., Sipilä, S., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J., Suominen, H. 2005. The effect of hormone replacement therapy and/or exercise on skeletal muscle attenuation in postmenopausal women: A yearlong intervention. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 25(5):297-304. doi: 10.1111/j.1475-097X.2005.00628.x
- Taaffe, D.R., Newman, A.B., Haggerty, L., Colbert, H., de Rekeneire, N., Visser, M., Goodpaster, B., Nevitt, M., Tylavsky, F. & Harris, T. 2005. Estrogen replacement. muscle composition. and physical function: The Health ABC Study. *Med.Sci.Sports Exerc.* 37:1741-1747.
- Taekema, D., Ling, H., Kurrle, S., Cameron, I., Meskers, C., Blauw, G., Westendorp, R., deCraen, A. & Maier, A. 2011. Temporal relationship between handgrip strength and cognitive performance in oldest old people. *Age Ageing* 41(4): 506-12. doi: 10.1093/ageing/afs01
- Thomas, D.R. 2007. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation. sarcopenia and cachexia. *Clinical Nutrition*.26(4):389-399.doi: //doi.org/10.1016/j.clnu.2007.03.008
- Tiidus, P.M. 2011. Benefits of Estrogen Replacement for Skeletal Muscle Mass and Function in Post-Menopausal Females: Evidence from Human and Animal Studies. *The Eurasian Journal of Medicine*. 43(2). 109–114. http://doi.org/10.5152/eajm.2011.24
- Tostes, R.C., Nigro, D., Fortes, Z.B. & Carvalho, M.H.C. 2003. Effects of estrogen on the vascular system. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 36(9). 1143-1158
- Van Der Ploeg, G., Withers, R. & Laforgia, J. 2003. Percent body fat via DEXA: comparison with a four-compartment model. *J Appl Physiol* 2003. 94(2):499-506.
- Van Geel, T., Geusens, P., Winkens, B., Sels, J. & Dinant, G. 2009. Measures of bioavailable serum testosterone and estriol and their relationships with muscle mass. muscle strength and bone density in postmenopausal women: a cross-sectional study. *European Journal of Endocrinology*. 160(4):681-7. doi: 10.1530/EJE-08-0702.
- Vasconsuelo, A.L., Milanesi, B. & Boland, B. 2008. 17Beta-estradiol abrogates apoptosis in murine skeletal muscle cells through estrogen receptors: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J.Endocrinol.* 196:385- 397.

- WHO. 1981. Research on the menopause; Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series. No. 670. Geneva
- Wiik, A., Ekman, M., Johansson, O., Jansson, M. & Esbjörnsson, M. 2009. Expression of both oestrogen reseptor alpha and beta in human skeletal muscle tissue. *Histochem Cell Bio.* 131: 181. <https://doi.org/10.1007/s00418-008-0512->
- Wolfe, R. 2006. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am. J Clin Nutr.* 84:3. 3475-482.