

**LIKUNNAN JA HORMONIKORVAUSHOIDON VAIKUTUS VEREN HDL- JA
LDL-KOLESTEROLIPITOISUUTEEN POSTMENOPAUSAALISILLA NAISILLA**

Miira Karppinen

Liikuntalääketieteen kandidaatin tutkielma

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Syksy 2021

TIIVISTELMÄ

Karppinen, M. 2021. Liikunnan ja hormonikorvaushoidon vaikutus veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuteen postmenopausaalisilla naisilla. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, liikuntalääketieteen kandidaatin tutkielma, 34 s, 3 liitettä.

Kardiometabolinen terveys heikkenee naisilla menopausin jälkeen hormonitasojen muutosten seurauksena. Riskitekijöitä sydän- ja verisuonisairauksille ovat alhainen HDL- ja korkea LDL-kolesterolipitoisuus. Vaihdevuodet eli menopausi tarkoittaa kehon oman hormonitoiminnan aikaansaamien kuukautisten loppumista. Menopausin aikaansaamia oireita voidaan hoitaa hormonikorvaushoidolla, joka sisältää estrogeenia ja yleisimmin myös progesteronia. Hormonikorvaushoito vaikuttaa edullisesti veren rasva-arvoihin, nostaen HDL- ja laskien LDL-kolesterolipitoisuutta. Myös liikunnalla on positiivisia vaikutuksia veren rasva-arvoihin, ja vaikutukset ovat hormonikorvaushoidon kanssa samansuuntaisia. Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää, minkälainen vaikutus liikunnalla ja hormonikorvaushoidolla on veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksiin postmenopausaalisilla naisilla, ja onko niiden yhteisvaikutus suurempi kuin liikunnan yksistään. Tutkielma toteutetaan systemaattisena kirjallisuuskatsauksena. Aikaisempaa yhteenvedoa aiheesta ei ole saatavilla.

Systemaattinen kirjallisuushaku toteutettiin Ovid (MEDLINE)- ja CINAHL-tietokantoihin. Sisäänottokriteereiden perusteella tutkimukseen valikoitui kirjallisuushaun perusteella seitsemän (N=7) artikkelia, joita katsauksessa tarkastellaan. Sisäänottokriteereinä olivat liikuntainterventio, hormonikorvaushoitointerventio, lopputulosmuuttujina HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuus, kahden ryhmän välisen vertailun mahdollisuus ja tutkimusasetelmana RCT tai vastaava.

Tämän katsauksen perusteella liikunnalla ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutus on pelkän liikunnan vaikutusta suurempi. Kokonaisuudessaan hormonikorvaushoidon ja liikunnan yhdistelmällä havaittiin olevan edullisia vaikutuksia veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksiin. Samansuuntainen, tilastollisesti merkitsevä tulos HDL-kolesterolin nousun ja LDL-kolesterolin laskun suhteen verrattaessa yhteisvaikutusta pelkkään liikuntaan todettiin kahdessa tutkimuksessa. Muutosta positiiviseen oli kuitenkin havaittavissa myös muissa tutkimuksissa ja liikunnalla yksistään, mutta vaikutukset olivat keskimäärin pienempiä kuin molempien yhteisvaikutuksella.

Valittujen tutkimusten suurimmat laadulliset puutteet liittyivät satunnaistamisen puutteeseen, osin tutkimusasetelmasta johtuen. Katsauksen tulokset olivat osin yhteneviä aikaisemman tutkimuskirjallisuuden kanssa. Liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutuksen tehokkuus osoitettiin osin aikaisemmissa tutkimuksissa. Pelkän liikunnan vaikutus veren rasvaprofilia edistävänä tekijänä nousi kuitenkin voimakkaammin esiin aikaisemmista tutkimuksista. Lisää tutkimusta aiheesta on suotavaa tehdä, sillä tällä hetkellä tutkimustietoa liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutuksesta on saatavilla vain hajanaisesti.

Avainsanat: liikunta, hormonikorvaushoito, postmenopausaaliset naiset, HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli

KÄYTETYT LYHENTEET

HDL	high density lipoprotein, korkean tiheyden lipoproteiini, HDL-hiukkanen
HDL-C	high density cholesterol, HDL-kolesteroli
HRT	hormone replacement therapy, hormonikorvaushoito
LDL	low density lipoprotein, alhaisen tiheyden lipoproteiini, LDL-hiukkanen
LDL-C	low density cholesterol, LDL-kolesteroli
VLDL	very low density lipoprotein, erittäin alhaisen tiheyden lipoproteiini

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

1 JOHDANTO.....	1
2 KOLESTEROLI JA LIPOPROTEIINIT.....	2
2.1 LDL-kolesteroli.....	2
2.2 HDL-kolesteroli.....	4
3 MENOPAUSI.....	5
3.1 Vaihevuosien hormonikorvaushoito.....	6
3.2 Hormonikorvaushoidon vaikutukset veren rasva-arvoihin.....	7
4 LIIKUNTA JA SEN VAIKUTUKSET VEREN RASVA-ARVOIHIN.....	9
5 METODIT.....	11
5.1 Haun suorittaminen.....	11
5.2 Sisäänotto- ja poissulkukriteerit.....	12
5.3 Valittujen tutkimusten laatu.....	14
6 TULOKSET.....	16
6.1 Valitut tutkimukset ja niiden kuvaus.....	16
6.2 HDL-kolesterolin muutokset.....	19
6.3 LDL-kolesterolin muutokset.....	20
7 POHDINTA.....	22
7.1 Tutkimusten laadunarviointi.....	24
7.2 Tulosten merkitys käytännössä.....	26
7.3 Yhteenveto ja johtopäätökset.....	28
LÄHTEET.....	29

LIITTEET

Liite 1: Tietokannoissa käytetyt hakulausekkeet eriteltynä.

Liite 2: Laadunarviointitaulukko Furlan ym. (2015) kriteeristön mukaan

Liite 3: HDL- ja LDL-C pitoisuudet ennen ja jälkeen intervention, ja muutos interventiossa.

1 JOHDANTO

Veren rasva-arvot kuvaavat kardiometabolista terveyttä (Mustajoki & Karvinen 2002). Kardiometabolinen terveys heikkenee naisilla tyypillisesti menopausin jälkeen, kun kehon estrogeenitasot laskevat (Mikkola 2019). Veren kokonaiskolesterolipitoisuuden on havaittu olevan huomattavasti korkeampi postmenopausaalisilla naisilla kuin peri- tai premenopausaalisilla naisilla (Ambikairajah ym. 2019; Karvinen ym. 2019). LDL-kolesterolipitoisuus on heillä korkeampi kuin aikaisemmassa menopausaalisessa vaiheessa olevilla (Karvinen ym. 2019) samoin kuin triglyseridipitoisuus (Ambikairajah ym. 2019; Swapnali ym. 2011). Veren HDL-pitoisuus sen sijaan on kiistanalainen; tutkimuksesta riippuen HDL-pitoisuus on ollut matalampi (Swapnali ym. 2011), korkeampi (Karvinen ym. 2019) tai samantasoinen (Ambikairajah ym. 2019) menopausin pidemmässä vaiheessa olevilla verrattaessa premenopausaaliin naisiin. Korkea kokonais- ja LDL-kolesteroli- sekä triglyseridipitoisuus ja matala HDL-kolesterolipitoisuus ovat riskitekijöitä sydän- ja verisuoniterveydelle (Dyslipidemia: Käypä hoito -suositus 2021). Menopausin oireiden hoitoon käytetään hormonikorvaushoitoa (Polo 2017; Välimäki 2000).

Liikunnalla on tunnetusti positiivisia vaikutuksia veren rasva-arvoihin ja sydän- ja verisuoniterveyteen. Nykytutkimuksen mukaan liikunta laskee veren triglyseridi- ja LDL-pitoisuutta ja nostaa HDL-kolesterolipitoisuutta. Kokonaiskolesteroliin sen sijaan liikunnan vaikutus on suhteellisen pieni (Heinonen ym. 2016). Vastavuoroisesti hormonikorvaushoidolla on osoitettu oikeaan aikaan aloitettuna olevan sydän- ja verenkiertoterveyttä suojelevia vaikutuksia, liian myöhään aloitettuna taas negatiivisia vaikutuksia (Polo 2017). Hormonikorvaushoidon itsessään on osoitettu nostavan veren HDL-pitoisuutta ja laskevan kokonaiskolesteroli- ja LDL-pitoisuutta. Huomattavaa on se, että suun kautta otettava, estrogeenia sisältävä hormonikorvaushoito nosti veren triglyseridipitoisuutta (Barton 2013; Godslan 2001). Tämä selittyy osin estrogeenin vaikutuksilla rasva-aineenvaihduntaan (Lizcano & Guzmán 2014) ja maksametaboliaan (Mikkola 2019).

Sekä liikunnalla että hormonikorvaushoidolla on siis itsessään positiivisia vaikutuksia veren rasva-arvoihin, joten kysymykseksi jää, onko niiden yhteisvaikutus suurempi. Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tarkastella hormonikorvaushoidon ja liikunnan vaikutuksia veren LDL- ja HDL-kolesterolipitoisuuksiin postmenopausaalisilla naisilla ja selvittää, saadaanko liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhdistelmällä lisäetua veren rasva-arvoihin.

2 KOLESTEROLI JA LIPOPROTEIINIT

Kolesteroli on elintärkeä solukalvon rakennusaine sekä muun muassa osallisena kortikosteroidien (stressihormonit) tuotannossa ja sappihappojen valmistuksessa (Kovanen ym. 2011, 21–25, Solunetti 2006). Kolesteroli on myös esiaste steroidihormoneille (Nienstedt ym. 2008; 498; Sane 2000), joita ovat muun muassa estogeenit (Lääketieteen sanasto 2016; Solunetti 2006). Maksasolut ovat kykeneviä valmistamaan kolesterolia asetaatista, joten kolesterolin saaminen ravinnosta ei ole välttämätöntä (Nienstedt ym. 2008, 408; Solunetti 2006).

Korkean tiheyden lipoproteiini (HDL, high density lipoprotein) ja matalan tiheyden lipoproteiini (LDL, low density lipoprotein) ovat lipoproteiineja eli veressä olevia valkuaisaineita, jotka kuljettavat kolesterolia (Holmes & Ala-Korpela 2019; Kovanen & Viikari 2000; Kovanen ym. 2011, 27–28; Nienstedt ym. 2008, 410). Erittäin matalan tiheyden lipoproteiini (VLDL, very low density lipoprotein) sen sijaan on maksan erittämä lipoproteiinihiukkanen, joka kuljettaa myös energiarasvaa eli triglyseridejä. Maksasta kulkeuduttuaan VLDL-hiukkaset luovuttavat triglyseridit rasvakudokseen ja muuntautuvat sen jälkeen LDL-hiukkasiksi, jolloin jäljellä on enää vain kolesteroli (Holmes & Ala-Korpela 2019; Kovanen ym. 2011, 28).

Lipoproteiinit ovat hydrofobisia ja niiden kuori koostuu fosfolipideistä. Lipoproteiinien ydin sisältää kuljetettavan rasvan eli joko triglyseridin ja/tai kolesterolin (Kovanen & Viikari 2000). Lipoproteiinien koko on riippuvainen ytimessä olevien rasvamolekyylien määrästä; mitä enemmän niitä on, sitä suurempi ja kevyempi lipoproteiini. Kevyempi lipoproteiini on myös tiheydeltään pienempi (Kovanen & Viikari 2000; Nienstedt ym. 2008, 410). Seuraavissa alaluvuissa käsitellään tarkemmin LDL- ja HDL-hiukkasia, jotka kuljettavat kolesterolia elimistössä.

2.1 LDL-kolesteroli

LDL-hiukkanen kuljettaa kolesterolia maksasta elimistön solujen käyttöön (Heinonen 2016; Nienstedt ym. 2008, 410; Solunetti 2006). Solujen pinnalla on reseptoreita, jotka tunnistavat LDL-hiukkaset. LDL-hiukkaset sitoutuvat reseptoriin, joiden kautta ne siirtyvät solun sisälle, jossa ne hajotetaan (Kovanen ym. 2011, 28). LDL-hiukkasen kolesteroli ei kuitenkaan hajoa, vaan se pysyy ehjänä ja näin valmiina solun käyttöön. Verenkiertoon tarpeettomaksi jääneet LDL-hiukkaset kulkeutuvat takaisin maksaan (Kovanen ym. 2011, 28).

Eniten näitä LDL-reseptoreita on maksan pinnalla. Niiden toiminnan teho vaikuttaa oleellisesti veren LDL-hiukkasten määrään eli veren LDL-kolesterolitasoon (Kovanen ym. 2011, 29). Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että mitä vähemmän reseptoreja on, sitä enemmän verenkiertoon jää LDL-hiukkasia, mikä näkyy korkeampana LDL-kolesterolitasona (Kovanen ym. 2011, 29). On osoitettu, että LDL-hiukkasten korkea pitoisuus veressä on yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin (Borén & Williams 2016).

LDL-kolesterolin nimitys ”pahana kolesterolina” tulee siitä, että liian suurina pitoisuuksina veressä se lisää riskiä valtimotaudeille (Holmes & Ala-Korpela 2019; Kovanen ym. 2011, 73; Nienstedt ym. 2008, 410). Esimerkiksi sepelvaltimotaudissa LDL-kolesterolia kerääntyy sepelvaltimoiden sisäkerrokseen ahtauttaen sepelvaltimoita. Kiinni ollessaan LDL-kolesteroli hapettuu, minkä johdosta kehon immuunipuolustukseen osallistuvat syöjäsolut syövät LDL-kolesterolin samalla muuttuen isoiksi vaahtosoluiksi (Kovanen ym. 2011, 35–40). Nämä vaahtosolut kasautuvat tukkien sepelvaltimoita ja vaikeuttaen veren virtausta sepelvaltimossa, mikä luonnollisesti johtaa sydänlihaksen hapensaannin vaikeutumiseen. Osa vaahtosoluista kuolee ja muuttuu plakiksi (Kovanen ym. 2011, 38). Sepelvaltimon sisäkerros muuttuu ohuemmaksi plakin kasvaessa, mikä altistaa sisäkerroksen repeämiselle. Jos sisäkerros eli plakin ”katto” repeää, muodostuu repeämän kohdalle verihyytymä, joka voi tukkia sepelvaltimon (Kovanen ym. 2011, 38–39).

Kolesterolin siirtymisen kannalta optimiarvo veren LDL-kolesterolipitoisuudelle on 0,5–1 mmol/l välillä (0,8 mmol/l), sillä tällä pitoisuudella solut ottavat parhaiten käyttöönsä LDL-hiukkasten kuljettamaa kolesterolia (Kovanen ym. 2011, 31). Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus oli suomalaisilla miehillä 3,1 mmol/l ja naisilla 3,2 mmol/l vuonna 2017 (Vartiainen ym. 2018) eli reilusti yli optimin. Tavoitearvoksi LDL-kolesterolille on määritetty alle 3,0 mmol/l pitoisuus (Dyslipidemiat: Käypä hoito -suositus 2021). Vaihtoehtoiseksi tavoitearvoksi LDL-kolesterolille on annettu alle 3,36 mmol/l (Kauranen 2021, 123).

Kuten muitakin aineita, myös LDL-kolesterolia poistuu elimistöstä. LDL-kolesterolin poistuu elimistöstä joko kolesterolina tai sappihappona; LDL-kolesteroli kulkeutuu maksan kautta sappiteihin, joista edelleen suoleen ja ulos elimistöstä ulosteen mukana (Kovanen ym. 2011, 29–30). LDL-kolesterolia alentavien lääkkeiden toiminta perustuu LDL-hiukkasten määrän vähentämiseen verenkierrossa. Tällöin todennäköisyys sille, että kyseiset lipoproteiinit siirtyvät val-

timoiden välitilaan ja jäävät sinne kiinni, pienenee (Borén & Williams 2016). Verisuonen seinämiin kertynyttä LDL-kolesterolia voidaan poistaa HDL-kolesterolin avulla ja siirtää maksaan poistettavaksi elimistöstä (Kovanen ym. 2011, 46).

2.2 HDL-kolesteroli

HDL on maksan syntetisoima ja erittämä lipoproteiini (Fitó ym. 2009). Se toimii päin vastoin kuin LDL-hiukkanen. HDL-hiukkaset kuljettavat kolesterolia verisuonista takaisin maksaan ja ovat kykeneviä myös poistamaan kolesterolia verisuoniin kerääntyneistä vaahtosoluista (Fitó ym. 2009; Heinonen 2016; Kovanen ym. 2011, 45–47; Nienstedt ym. 2008, 419), joten niiden toiminta on oleellista veren kolesterolitasojen säätelyssä. HDL-hiukkaset voivat itse myös muuntua haitallisiksi, jos ne jäävät happiradikaalien kohteeksi. Tällöin HDL-hiukkasten tehokkuus kolesterolin takaisinkuljetuksessa laskee (Fitó ym. 2009; Kovanen ym. 2011, 46).

Naisilla on tyypillisesti suurempi HDL-kolesterolipitoisuus kuin miehillä estrogeenin HDL-kolesterolia nostavasta vaikutuksesta johtuen (Kovanen ym. 2011, 48 & 66). Suositus HDL-kolesterolipitoisuudelle on vähintään 1,0 mmol/l miehille ja 1,2 mmol/l naisille, mutta suurempi pitoisuus on edullisempi (Dyslipidemiat: Käypä hoito -suositus 2021). Kauranen (2021, 123) korostaa kuitenkin korkeampaa HDL-kolesteroliarvoa; hänen mukaansa optimaalinen arvo veren HDL-kolesterolipitoisuudelle on yli 1,55 mmol/l sukupuolesta riippumatta. Vuonna 2017 keskimääräinen HDL-kolesterolipitoisuus oli suomalaisilla miehillä 1,3 mmol/l ja naisilla 1,6 mmol/l (Vartiainen ym. 2018). HDL-kolesterolin pitoisuus voidaan mitata verestä erottamalla se muista lipoproteiineista erilaisilla saostusmenetelmillä (Kovanen & Viikari 2000).

Matala HDL-kolesterolitaso kielii suurentuneesta riskistä sairastua esimerkiksi sepelvalimotautiin (Kovanen ym. 2011, 47). On arvioitu, että 0,026 mmol/l nousu HDL-kolesterolipitoisuudessa voi vähentää sepelvaltimotaudin riskiä 2–3 % (Fitó ym. 2009). HDL-kolesterolipitoisuuden sijaan Rohatgi ym. (2014) osoittivat HDL-hiukkasten toiminnan kolesterolin takaisinkuljetuksessa olevan selittävämpi tekijä sydän- ja verisuonitaudeilta suojaautumisessa. Korkea HDL-kolesterolipitoisuus ei toiminut suojaavana tekijänä, jos HDL-hiukkaset olivat toimintakyvyttömiä. Tämä osoittaisi, että korkeaa pitoisuutta merkittävämpi on HDL-hiukkasten toimintakyky (Rohatgi ym. 2014). HDL-hiukkasella on osoitettu olevan anti-inflammatorisia (tulehdusta estäviä), antioksidatiivisia (hapettumista estäviä) sekä anti-aterogeneesia (ateroskleroosia estäviä) ominaisuuksia (Fitó ym. 2009).

3 MENOPAUSI

Menopausi eli vaihdevuodet tarkoittaa kuukautisten loppumista. Keskimääräinen ikä, jolloin suomalainen nainen tulee vaihdevuosi-ikäen, on 51 vuotta (Mikkola 2019; Tiitinen 2011a). Menopausi johtuu munasarjojen toiminnan asteittaisesta heikkenemisestä (Mikkola 2019; Tiitinen 2011a) ja munasarjojen follikkelien vähenemisestä surkastumisen tai ovuloitumisen seurauksena (Nienstedt ym. 2008, 595), minkä johdosta kehon oma estrogeenin (estradiolin) tuotanto loppuu. Kun estradiolin tuotanto on vähäistä, ei sen vaikutus riitä kasvattamaan kohdun limakalvoa, minkä seurauksena kuukautiset loppuvat (Mikkola 2019). Munasarjojen toiminnan loppuminen on seurausta munarakkuloiden vähenemisestä (Tiitinen 2011a). Perimenopausilla tarkoitetaan aikaa ennen menopausia sekä ensimmäistä vuotta sen jälkeen (Tiitinen 2011a). Viimeisiä oman hormonitoiminnan aikaansaamia kuukautisia kutsutaan menopausiksi. Vaihdevuodet ohittanut nainen on näin ollen postmenopausaalinen (Tiitinen 2011a).

Estroni-hormoni on vaihdevuodet ohittaneen naisen tärkein estrogeeni (Mikkola 2019; Stenman 2000), jota muokataan lisämunaisten tuottamasta androsteenidionista lihas- ja rasvakudoksessa (Mikkola 2019). Rasvakudoksen määrä vaikuttaa estronin tuotantoon, joka onkin lihavilla naisilla runsaampaa. Estroni on vaikutuksiltaan huomattavasti heikompi kuin estradioli, minkä johdosta estrogeenin sydän- ja verisuoniterveyttä edistävä vaikutus heikkenee menopausin jälkeen (Mikkola 2019). Estrogeenilla on valtimoita suojaava vaikutus (Mikkola 2019).

Estrogeenin puute saa aikaan muitakin vaikutuksia postmenopausaalisen naisen elimistössä. Yleisimpiä välittömiä oireita ovat kuumat aallot, ärtyneisyys ja mielialan muutokset (Mikkola 2019; Tiitinen 2011a). Myös unihäiriöt, seksuaalisuuden heikkeneminen sekä lihas- ja nivelkivut ovat tyypillisiä oireita (Mikkola 2019; Tiitinen 2011a). Myöhemmällä ajankohdalla ilmaantuvia oireita ovat vastaavasti limakalvojen oheneminen, luuston ja kognitiivisten toimintojen heikkeneminen sekä sydän- ja verisuonitautien riskin lisääntyminen (Mikkola 2019; Tiitinen 2019a). Vaihdevuosiin liittyvän oireilun kesto on hyvin yksilöllistä, mutta osalla se voi kestää jopa 10–20 vuotta (Tiitinen 2011a).

Suomalaisten naisten yleisin kuolinsyy vuonna 2020 oli sydän- ja verisuonitaudit, joiden osuus kaikista kuolemista oli 32,5 % (STV 2020). Kuolleiden naisten mediaani-ikä oli 84 vuotta (STV 2020), joten kuolleet ovat keskimäärin vaihdevuodet reilusti ohittaneita. Menopausaalinen tila määrittää naisilla veren rasva-arvoprofiilia pelkän kronologisen iän sijaan. Veren HDL- ja

LDL-kolesterolipitoisuuksien osoitettiin olevan korkeampia pidemmässä menopausaalisessa vaiheessa olevilla henkilöillä eli postmenopausaalisilla pitoisuudet olivat suurempia kuin pre- tai perimenopausaalisessa vaiheessa olevilla naisilla (Karvinen ym. 2019). Mikkolan (2019) mukaan lisääntymisissä olevan naisen riski sairastua sepelvaltimotautiin on viisi kertaa miestä pienempi. Naisen ohittaessa vaihdevuodet riski sukupuolten välillä kuitenkin tasoittuu piakkoin. Syynä lienee estrogeenin valtimoita suojaavan vaikutuksen häviäminen vaihdevuosien jälkeen (Mikkola 2019). Endogeeniset estrogeenit ovat tärkeitä lipidimetabolian säätelijöitä ja ne muun muassa estävät verisuonten solujen tulehdusta, lisääntymistä ja supistumista premenopausaalisilla naisilla (Barton 2013). Postmenopausaalisilla naisilla myös terveyden heikkeneminen yleisesti on yhteydessä kasvaneeseen sydän- ja verisuonitautiriskiin (Saqui ym. 2019).

3.1 Vaihdevuosien hormonikorvaushoito

Vaihdevuosien aiheuttamia oireita voidaan lievittää ja osin hoitaa hormonikorvaushoidolla (Mikkola 2019; Tiitinen 2011b). Vaihdevuosien hormonikorvaushoito koostuu pääasiassa estrogeenista ja yleisimmin lisänä on myös progesteronia estämässä kohdun seinämien liikakasvu (Mikkola 2019; Polo 2017; Välimäki 2000). Pelkkää estrogeenia sisältävää valmistetta voivat käyttää naiset, joilta on kohtu poistettu. Hormonikorvaushoito aloitetaan, kun vuodot ovat harventuneet tai loppuneet kokonaan ja potilaalla voidaan nähdä olevan selkeästi vaihdevuosioireita (Tiitinen 2011b). Hormonikorvaushoidon on todettu vaikuttavan suojelevasti sydän- ja verisuoniterveyteen, kun sen käyttö on aloitettu 10 vuoden sisällä menopaussista. Liian myöhään, yli 10 vuotta menopauassin jälkeen aloitetuilla hormonikorvaushoidolla, ei sen sijaan ole hyötyä sydän- ja verisuoniterveyden parantamiseen vaan vaikutus on pikemminkin negatiivinen (Polo 2017; Boardman ym. 2015).

Hormonikorvaushoidon estrogeeni on pääosin estradiolia, jota voidaan ottaa joko laastarina, geelinä tai tablettina. Progestiinia vastaavasti otetaan joko paikallisesti annosteltuna, tablettina tai estrogeenin kanssa samasta laastarista (Mikkola 2019; Tiitinen 2011b). Suurin osa estradiolistista muuntuu elimistössä estroniksi (Mikkola 2019). Tyypillisesti hoito aloitetaan syklisenä estrogeeni-progestiini-yhdistelmällä, mutta hoito voi olla myös jatkuvaa. Jatkovaa yhdistelmähoitoa suositellaan kokeiltavaksi aikaisintaan vuosi menopauassin jälkeen (Mikkola 2019; Tiitinen 2011b). Hoito aloitetaan mahdollisimman pienillä annoksilla, joita kasvatetaan tarpeen vaatiessa (Tiitinen 2011b).

Hormonikorvaushoito aiheuttaa jonkin verran haittavaikutuksia, joista tyypillisimpiä ovat alussa turvotus sekä rintojen aristus (Polo 2017; Tiitinen 2011b; Välimäki 2000). Progestiiniin liittyen haittana on päänsärky ja muut psyykkiset oireet, minkä johdosta pienin mahdollinen progestiiniannos on suotava (Tiitinen 2011b). Estrogeenihoito lisää pitkäaikaiskäytössä (5–10 vuotta) jonkin verran riskiä rintasyövälle postmenopausaalisilla naisilla (Mikkola 2019). Kohdun limakalvon syövän riski on myös suurempi, mutta se voidaan estää melkein kokonaan lisäämällä progestiinia hormonikorvaushoitoon (Mikkola 2019; Tiitinen 2011b). Hormonikorvaushoidon käyttöä estäviä tekijöitä ovat muun muassa rintasyöpä, vaikeahoitoinen sydämen vajaatoiminta, hoitoresistenssi verenpainetauti sekä sairastettu verisuonitukos (tromboosi) tai keuhkoembolia (Tiitinen 2011b).

Suun kautta otettava estrogeeni nostaa HDL-kolesterolipitoisuutta ja pienentää veren LDL-kolesterolipitoisuutta maksametabolian takia (Barton 2013; Mikkola 2019; Välimäki 2000). Yksi kiistaton etu hormonikorvaushoidon käytössä on sen vaikutus osteoporoosin ehkäisyssä: hormonikorvaushoito ehkäisee tehokkaasti luukatoa ja luun murtumisia (Mikkola 2019; Tiitinen 2011b). Postmenopausaalisilla naisilla määrittämällä kehon estradiolipitoisuus, voidaan seurata estradioli-hoidon vaikuttavuutta, jos estradioli-hoito annetaan ihon kautta (Stenman 2000).

3.2 Hormonikorvaushoidon vaikutukset veren rasva-arvoihin

Vaihdevuosien estrogeenihoito vaikuttaa edullisesti seerumin lipideihin sekä voi pienentää riskiä sydänveritulpalle (Mikkola 2019; Välimäki 2000). Estrogeenilla ja estrogeenireseptoreilla on monia, niin suoria kuin välillisesti lipoproteiinien kautta tapahtuvia vaikutuksia rasva-ainevaihduntaan (Barton 2013; Lizcano & Guzmán 2014; Tiitinen 2011b), verisuonistoon (Barton 2013; Tiitinen 2011b) sekä rasvasolujen fysiologiaan (Lizcano & Guzmán 2014).

Estrogeeni, kuten muut steroidihormonit, sitoutuu solun sisäisiin reseptoreihin ja aktivoi niiden kautta vasteen solun toiminnassa (Nienstedt ym. 2008, 445; Stenman 2000, 21). Estrogeeni vaikuttaa maksametaboliaan (Mikkola 2019) vaimentamalla vaimentaa maksassa tapahtuvaa de novo -lipogeneesia (Palmisano ym. 2017) eli rasvahappojen ja triglyseridien muodostumista glukoosista (Finto – Suomalainen asiasanasto- ja onkologiapalvelu 2005). Estrogeenin vaikutavuus maksan triglyseridimetaboliaan johtuu oletettavasti (evoluutionaalisesta) tarpeesta sovitaa ravitsemuksellinen tila yhteen lisääntymisen kanssa (Palmisano ym. 2017). Estrogeenilla

on myös rooli kolesterolin käänteiskuljetuksessa, minkä johdosta estrogeenin uskotaan suojaavan ateroskleroosilta (Palmisano ym. 2017). Häiriöt rasva-aineenvaihdunnassa johtavat usein metaboliseen oireyhtymän syntyyn ja muihin kardiovaskulaaristen tautien riskin kasvuun (Lizcano & Guzmán 2014).

Suun kautta otettava estrogeeni nostaa HDL-kolesterolipitoisuutta ja pienentää veren LDL-kolesterolipitoisuutta maksametabolian takia (Barton 2013; Mikkola 2019; Välimäki 2000), konjugoidun estrogeenin (0,625 mg) on osoitettu alentavan LDL-kolesterolia 14 % ($p < 0,005$) ja nostavan HDL-kolesterolia 15 % ($p < 0,0001$) (Walsh ym. 1991). LDL-kolesterolin laskee todennäköisesti maksan nopeutuneen LDL-hiukkasten hajottamisen seurauksena (Walsh ym. 1991). Vastaavasti HDL-kolesterolin nousun taustalla on muun muassa maksan lipaasi-aktiivisuuden vähentyminen ja HDL-hiukkasen pääproteiinikomponentin kasvanut tuotanto (Walsh ym. 1991).

PEPI-tutkimuksessa (1995) todettiin estrogeeni-progestiini-yhdistelmää saaneilla naisilla pienempiä muutoksia HDL-kolesterolipitoisuudessa kuin pelkkää estrogeeniä saaneilla naisilla (Guetta & Cannon 1996). Pelkkää estrogeeniä saaneilla naisilla, estrogeenin vaikutus HDL-kolesterolin nousemiseen oli huomattavasti suurempi 1,25 mg/d annostuksella kuin 0,625 mg/d annostuksella. Annoksen suuruudella ei sen sijaan ollut vaikutusta LDL-kolesterolin laskun suuruuteen (Godsland 2001).

Progestiinin yhdistäminen estrogeeniin, joko syklisenä tai jatkuvana, pienensi estrogeenin HDL-kolesterolia nostavaa vaikutusta noin 60 %. Myös progestiinin kohdalla suuremmalla annostuksella (2,5 mg/d tai 10 mg/d) oli voimakkaampi vaikutus estrogeenin vaikutusten kumoamiseen. Sen sijaan progestiinilla ei ollut vaikutusta estrogeenin aikaansaamaan LDL-kolesterolin alenemiseen (Godsland 2001). Tämä tarkoittaisi, että progestiini saattaa kumoaa osan estrogeenin positiivisista vaikutuksista sydän- ja verisuoniterveyteen (Guetta & Cannon 1996). Bartonin (2013) mukaan uudet tutkimukset osoittavat luonnollisella estrogeenilla ja tietyillä estogeenireseptoreiden säätelijöillä olevan mahdollisesti terapeuttista potentiaalia laskemaan sydän- ja verisuonitautien riskiä postmenopausaalisilla naisilla.

4 LIIKUNTA JA SEN VAIKUTUKSET VEREN RASVA-ARVOIHIN

Liikunnalla on tunnetusti monia positiivisia vaikutuksia elimistön toimintaan kuin myös veren rasva-arvoihin. Liikunnan edulliset vaikutukset veren rasva-arvoihin voidaan saavuttaa liikkumalla vähintään UKK-instituutin laatimien liikkumissuosituksen mukaisesti. Postmenopausaalisia naisia koskevat heidän iästään riippuen joko aikuisten, 18–64 v, (2019a) tai ikääntyneiden, yli 65 v, liikkumissuositukset (2019b). Molemmissa liikkumissuosituksissa suositellaan raskasta liikuntaa 1 h 15 min tai vastaavasti reippaalla teholla liikkumista 2 h 30 min joka viikko. Kevyttä liikuskelua kannustetaan tekemään mahdollisimman usein, samoin kuin pitämään taukoja istumiseen (UKK-instituutti 2019a; UKK-instituutti 2019b). Aikuisten liikkumissuosituksissa suositellaan lihaskuntoa- ja kehonhallintaa tehtäväksi vähintään kahdesti viikossa (UKK-instituutti 2019a), kun taas ikääntyneiden suosituksissa kannustetaan harjoittamaan tasapainoa, notkeutta ja lihasvoimaan vähintään kahdesti viikossa (UKK-instituutti 2019b). Molemmat suositukset kannustavat nukkumaan riittävästi (UKK-instituutti 2019a; UKK-instituutti 2019b). Asikaisen ym. (2004) systemaattisen katsauksen tulosten perusteella suositellaan juuri vaihdevuodet ohittaneelle naiselle 30 minuuttia kohtuullista fyysistä aktiivisuutta päivittäin ja lisäksi kahdesti viikoittain painoharjoittelua. Katsauksen perusteella, tämän tapainen liikkuminen auttaa kohentamaan rasva-arvoja (Asikainen ym. 2004).

Säännöllisen fyysisen aktiivisuuden vaikutukset alkavat näkyä veren rasva-arvoissa tyypillisesti 3–6 kuukauden jälkeen (Kauranen 2021, 266). Kestävyysliikunta pienentää veren triglyseridipitoisuutta, mutta sen vaikutus kokonaiskolesteroliin on suhteellisen pieni (Heinonen 2016). Kestävyysliikunta nostaa veren HDL-kolesterolipitoisuutta jopa 5 % (Kovanen ym. 2011, 118): kestävyysurheilijoilla veren HDL-kolesterolipitoisuus voi olla 40–50 % suurempi kuin vähäisesti fyysisesti aktiivisilla ihmisillä (Heinonen 2016). Liikunta tehostaa HDL:n synteesiä ja vaikuttaa edullisesti HDL-kolesterolin elinikään. Muutos on päinvastainen triglyseridipitoisuuden kanssa, mikä viittaisi samoihin säätelytekijöihin (Heinonen 2016). Vastaavasti kestävyysurheilu laskee myös LDL-kolesteroli pitoisuutta ja kestävyysurheilijoilla on todettu liikuntaa harrastamattomia 5–10 % pienempi LDL-kolesterolipitoisuus (Heinonen 2016).

Kestävyysliikunnan vaikutuksia lipidipitoisuuksiin on tutkittu enemmän suhteessa voimaharjoittelun aikaansaamiin vaikutuksiin, erityisesti triglyseridien ja kokonaiskolesterolin osalta. Voimaharjoittelun vaikutukset veren rasva-arvoihin ovat pienempiä kuin kestävyysliikunnan, mutta saman suuntaisia (Heinonen 2016). Voimaharjoittelulla on HDL-kolesterolia nostava ja

LDL-kolesterolia ja triglyseridipitoisuutta laskeva vaikutus (Kelley & Kelley 2009), mutta osassa tutkimuksissa voimaharjoittelun ei ole pystytty osoittamaan alentavan LDL-kolesterolia (Heinonen 2016). Tapaa, jolla liikunta vaikuttaa LDL-kolesteroliin ei ole täysin selvitty, joka saattaa osin selittää tuloksien vaihtelevuutta. Myös liikunnan seurauksena usein aiheutuva painonlasku ja elintapojen parantuminen selittävät suurta osaa muutoksia veren rasva-arvoissa (Heinonen 2016). Jos riski sydän- ja verisuonitaudeille on suuri eikä henkilön rasva-arvoihin saada kuitenkaan muutosta elintavoilla 3–6 kuukauden aikana, aloitetaan yleensä lääkehoito korkeaa LDL-kolesterolipitoisuutta vastaan (Syväne ym. 2018).

Kokonaisuudessaan liikunnan vaikutus näkyy edullisesti veren HDL-/LDL-kolesterolisuhteessa (Heinonen 2016; Kovanen ym. 2011, 118). Liikunnan harrastajilla onkin vähemmän esimerkiksi sepelvaltimotautia ja hitaampi ateroskleroosin eteneminen (Heinonen 2016). Positiivisten vaikutusten saavuttaminen veren rasva-arvoihin vaatii useamman kuukauden kestäväää, säännöllistä ja pitkäjänteistä liikkumista. Keskivartalolihavuus voi kieliä matalasta HDL-kolesterolitasosta, minkä nostamiseksi tehokas keino on liikunnan lisääminen ja/tai painon pudottaminen (Kovanen ym. 2011, 118).

Razmjoun ym. (2018) pitkittäistutkimuksessa fyysisen aktiivisuus laski ja LDL-kolesterolipitoisuus nousi 10 vuoden seuranta-aikana vaihdevuosi-ikäisillä naisilla. Vastaavasti Gudmundsdottirin ym. (2013) pitkittäistutkimuksessa korkeampi fyysinen aktiivisuus seurannan alussa toimi ennustavana tekijänä HDL-kolesterolin suhteen. 11 vuoden seurannan jälkeen vaihdevuodet ohittaneilla naisilla todettiin korkeamman fyysisen aktiivisuuden olevan yhteydessä korkeampaan HDL-kolesterolipitoisuuteen ($p < 0,01$) (Gudmundsdottir ym. 2013). Vapaa-ajan fyysisen aktiivisuuden on osoitettu itsessään olevan LDL- ja HDL-kolesterolipitoisuuksiin vaikuttava tekijä vaihdevuosi-ikäisillä naisilla. Korkeampi aktiivisuuden taso on yhteydessä sydän- ja verisuoniterveyttä suojeleviin muutoksiin, esimerkiksi juuri korkeampaan HDL-kolesteroliin ja matalampaan LDL-kolesteroliin (Karvinen ym. 2019). Fyysisesti aktiivisilla postmenopausaalisilla naisilla on myös matalampi sepelvaltimotaudin ilmaantuvuus kuin vastaavassa ikäluokassa vähemmän aktiivisilla naisilla (Stevenson ym. 1995).

5 METODIT

Tämän katsauksen tarkoituksena on selvittää, miten liikunta ja hormonikorvaushoito vaikuttavat veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksiin. Varsinaisia tutkimuskysymyksiä ovat 1.) kumpi on vaikuttavampi pelkkä liikunta vai liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhdistelmä ja 2.) saadaanko molemmat yhdistämällä suurempi muutos veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksiin. Aihetta tarkastellaan vertailemalla liikuntainterventioon ja liikunta- sekä hormonikorvaushoitointerventioon osallistuneiden postmenopausaalisten naisten veren HDL- ja LDL-kolesteroliarvojen muutoksia sekä tarkastelemalla liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutusta.

5.1 Haun suorittaminen

Haku suoritettiin 24.10.2021 käyttämällä Ovid- (MEDLINE) ja CINAHL-tietokantoja. 15 artikkelia CINAHL-tietokannasta ja 53 artikkelia Ovid (MEDLINE) – tietokannasta vastasi hakulauseketta. Hakulauseke koostui sanojen postmenopausi, hormonikorvaushoito, liikunta, veren rasva-arvot ja satunnaistettu kontrolloitu tutkimus englanninkielisistä vastikkeista sekä kyseisten sanojen eri muodoista ja synonyymeista. Hakulausekkeet ovat kuvattu kokonaisuudessaan liitteessä 1 (LIITE 1). Tietokannoissa hakulausekkeet erosivat hieman toisistaan, eri asiasanoista ja MeSH-termeistä johtuen.

Varsinaisen kirjallisuushaun lisäksi löytyi 1 artikkeli, joka vastasi sisäänottokriteereitä. Kyseinen artikkeli löytyi viitekehyksen kirjallisuushaun yhteydessä. Kaikkiaan artikkeleita oli yhteensä 69, joista 60 artikkelia poissuljettiin otsikon ja/tai tiivistelmän perusteella sisäänottokriteereihin vedoten. Sisäänottokriteerit esitellään tarkemmin seuraavassa alaluvussa ja taulukossa 1 (TAULUKKO 1). Näiden tutkimusten otsikon ja/tai tiivistelmän perusteella todettiin, että kyseiset tutkimukset eivät vastanneet tutkimuskysymykseen. Tämän jälkeen poistettiin duplikaatit, minkä jälkeen artikkeleita oli jäljellä kahdeksan. Nämä kahdeksan artikkelia otettiin tarkempaan tarkasteluun ja luettiin kokonaan.

Kahdeksasta artikkelista seitsemän täytti sisäänottokriteerit ja ne valittiin mukaan katsaukseen. Yksi artikkeli poissuljettiin, koska siinä ei ollut liikuntainterventiota tai vastaavanlaista liikuntaan ohjeistamista. Tarkempi kuvaus haun suorittamisesta ja artikkelien tarkemmasta sisänotosta ja poissulkemisesta on kuvattu flow-kuviossa (KUVIO 1).

5.2 Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Koska tässä katsauksessa tarkastellaan interventiotutkimuksia, joissa tutkittiin HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien muutosta liikunta ja HRT-intervention jälkeen, on oleellista, että tietyt kriteerit valittujen tutkimusten osalta täytyvät. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit ovat kuvattuna koottuna taulukossa 1 (TAULUKKO 1).

Tullakseen sisäänotetuksi tutkimuksen tuli olla satunnaistettu kontrolloitu tutkimus (RCT, randomized controlled trial) tai käyttää vastaavanlaista tutkimusasetelmaa, jotta ryhmien välinen vertailu olisi mahdollista. Valittujen tutkimusten muotoja olivat satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen lisäksi kliininen lääketutkimus (clinical trial) ja vertaileva interventiotutkimus (comparative study). Tutkimusmuodot erosivat näissä toisistaan lähinnä ryhmiin satunnaistamisen ja hormonikorvaushoidon/lumelääkkeen saannin salaamisen osalta.

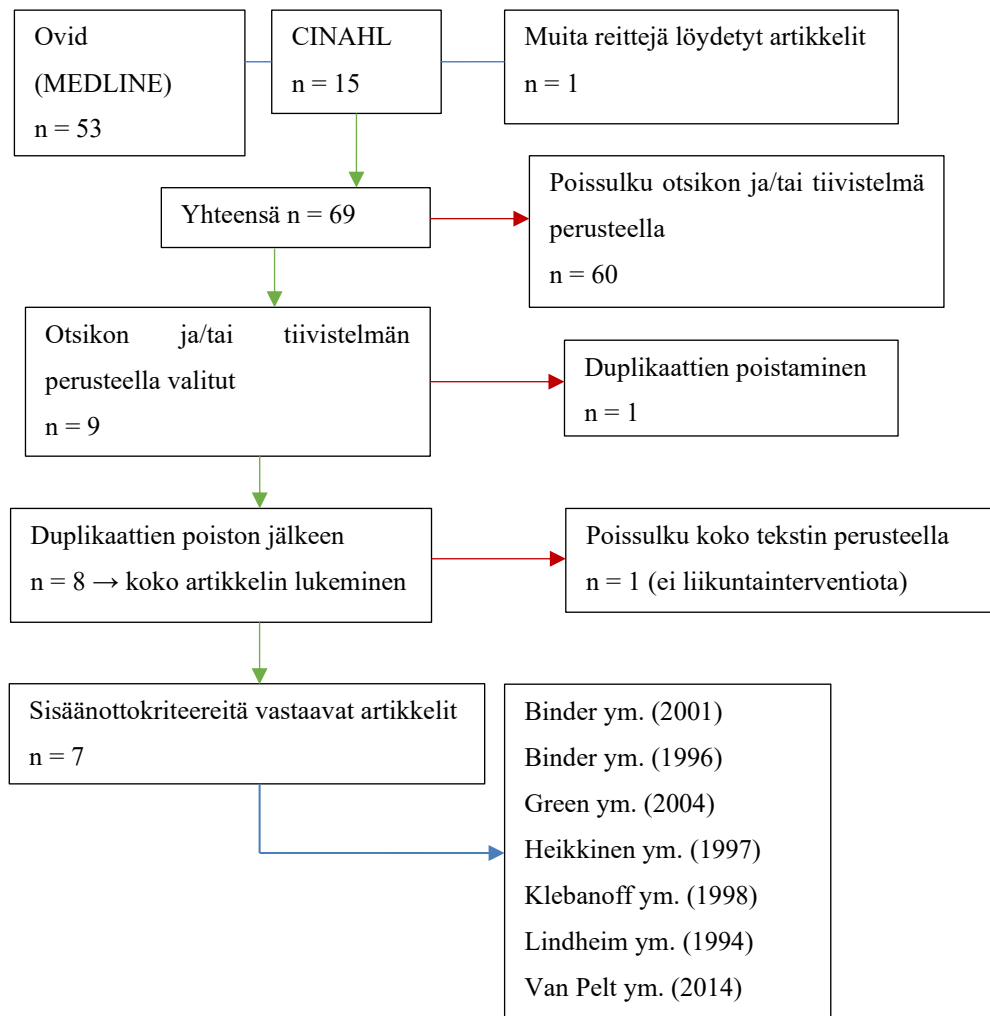
Tutkimuksilta vaadittiin jonkintasoinen liikuntainterventio tai vastaavanlainen kehoitus tai ohjeistus liikkumiseen. Tutkimuksissa tuli olla myös hormonikorvaushoitointerventio, tai koehenkilöiden tai jonkin tutkittavista ryhmistä tuli käyttää hormonikorvaushoitoa valmiiksi. Hormonikorvaushoitovalmisteen tuli sisältää estrogeenia, mutta rajausta valmisteen progestiinin suhteen ei tehty. Poissulkukriteerinä oli, että tutkimuksessa ei ollut ryhmien välistä vertailua tai kahta eri koeryhmää, joita oli mahdollista verrata keskenään. Vertailun tuli olla mahdollista liikuntainterventioon osallistuneen ryhmän ja liikunta- sekä hormonikorvaushoitointerventioon osallistuneen ryhmän välillä. Jatkossa näihin ryhmiin viitataan liikunta-ryhmänä ja HRT+liikunta -ryhminä.

Tutkimusten lopputulosmuuttujina tai yhtenä interventiota ennen ja jälkeen mitattavana muuttujana tuli olla veren rasva-arvot eli veren kolesteroli-, LDL-kolesteroli, HDL-kolesteroli ja triglyseridipitoisuudet. Haun suorittamisen jälkeen ja aineistoon tutustumisvaiheessa tarkasteltavat veren rasva-arvot määriteltiin koskemaan vain LDL- ja HDL-kolesterolipitoisuutta, jotta lopputulosmuuttajat olisivat yhteneväisiä tutkimuskysymysten kanssa. Tähän katsaukseen mukaan valituissa tutkimuksissa tuli olla tarkastelun kohteena muutokset HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksissa. Oleellisesti tämän työn aiheen kannalta, tutkimukseen osallistuvien koehenkilöiden tuli olla vaihdevuodet ohittaneita henkilöitä. Kaikki vaihdevuodet ohittaneet osallistujat hyväksyttiin mukaan eikä menopaussista kulunutta aikaa rajattu tarkemmin, jotta

tutkimusaineisto ei jäisi liian suppeaksi. Aikaisemmassa menopausaalisessa vaiheessa henkilöitä ei hyväksytty mukaan, sillä tarkoituksena oli hormonikorvaushoidon aikaansaamien vaikutusten tarkastelu. Hormonikorvaushoidon käyttö aloitetaan menopausin jälkeen, joten rajaus postmenopausaalsiin naisiin oli oleellinen.

TAULUKKO 1. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus (RCT) tai vastaavanlainen interventiotutkimus ja/tai tutkimusasetelma	Ei interventiota, tai tutkimustyyppi epäso- piva
Liikuntainterventio tai ohjeistus liikkumi- seen	Ei liikuntainterventiota
Hormonikorvaushoidon käyttö tai interven- tio	Ei hormonikorvaushoitoa
Vertailtavina ryhminä ainakin HRT+liikunta- ja liikunta-ryhmät	Ei vertailua
Lopputulosmuuttujina HDL- & LDL- kolesterolipitoisuus	Ei mitattuna oikeita lopputulosmuuttujia
Osallistujina postmenopausaaliset naiset	Aikaisemmassa menopausaalisessa vai- heessa olevista koostuva osallistujaryhmä



KUVIO 1. Flow-kuvio

5.3 Valittujen tutkimusten laatu

Valittujen tutkimusten laatua ja mahdollista harhanriskiä arvioitiin Furlan ym. (2015) kriteereiden avulla. Kriteeristön nähtiin soveltuvan valittujen tutkimusten laadun arviointiin. Tutkimuksista kolme oli satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, yksi vertaileva interventiotutkimus ja kolme kliinisiä lääketutkimuksia. Kaikki julkaisut olivat vertaisarvioituja. Tutkimukset oli julkaistu vuosien 1994 ja 2014 välillä, painottuen 1990-luvun lopulle, jolloin aihepiiriä tutkittiin runsaammin (Cagnacci & Venier 2019). Yleisesti tutkimusten laatu oli hyvä tai kohtalainen.

Suurimmat laadulliset heikkoudet valittujen tutkimusten kohdalla liittyivät Furlan ym. (2015) kriteeristön satunnaistamisosioon, hoidon salaamiseen (HRT- vai lumelääke) sekä tutkijoiden sokkouttamiseen hoidon, tässä tapauksessa HRT-intervention suhteen. Tulee kuitenkin huomioida, että osassa tutkimuksissa tutkimusasetelma asetti rajoitteita hoidon salaamisen ja ryhmiin

satunnaistamisen suhteen, sillä osa osallistujista käytti jo HRT-valmistetta. Näissä tutkimuksissa Furlan ym. (2015) kriteeristön käyttäminen saattoi olla osin epäsopivaa arviointikohteiden painottuessa satunnaistamiseen ja sokkouttamiseen. Liikuntaintervention suhteen sokkouttaminen ei ole mahdollista, mutta sillä ei ollut merkitystä, sillä molemmat tarkasteltavat ryhmät osallistuivat liikuntaintervention. Myöskin arviointi tutkimusten valikoivasta tulosten raportoinnista oli haastavaa, sillä tutkimusprotokollien numeroita ei ollut saatavilla ja täten protokollia ei löydetävissä. Tutkimusten laadunarvioinnin Furlan ym. (2015) mukaan on koostettuna liitteessä 2 (LIITE 2). Laadunarviointiin ja sen vaikutuksiin tuloksiin perehdytään tarkemmin osiossa 7.1.

6 TULOKSET

Seuraavaksi kerrotaan tarkemmin katsaukseen valituista, sisäänottokriteerit täyttäneistä tutkimuksista. Nämä tutkimukset olivat Binder ym. (1996), Binder ym. (2001), Green ym. (2004), Heikkinen ym. (1997), Klebanoff ym. (1998), Lindheim ym. (1994) ja Van Pelt ym. (2014). Ensimmäisenä käydään läpi tutkimusten osallistujien sisäänottokriteereitä, osallistujamääriä ja interventioiden eroavaisuuksia. Tämän jälkeen vertaillaan liikunta-ryhmän ja HRT+liikunta-ryhmän tuloksia. Lopuksi perehdytään yksityiskohtaisemmin HRT+liikunta-ryhmässä tapahtuneisiin muutoksiin eli liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutukseen veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksiin tarkasteltavissa tutkimuksissa.

6.1 Valitut tutkimukset ja niiden kuvaus

Tutkimusten osallistujamäärät vaihtelivat 22–119 välillä, mutta tarkasteltavien ryhmien koko oli 22-81. Osassa tutkimuksista vain osa tutkimuksen osallistujajoukoista tai vertailuryhmistä täytti sisäänottokriteerit, minkä johdosta vain näitä ryhmiä hyödynnettiin katsauksessa. Tutkimusten piirteet ja päätulokset ovat kuvattuna taulukossa 2 (TAULUKKO 2). Interventioiden kestot tutkimuksissa vaihtelivat 12 viikon ja 24 kuukauden välillä.

Tutkimuksissa käytetyt HRT-interventiot ja liikuntainterventiot ovat kuvattuna taulukossa 2 (TAULUKKO 2). Hormonikorvaushoito koostui kolmessa tutkimuksessa konjugoidusta estrogeenista ja medroksiprogesteroniasetaatista (MPA) (Binder ym. 2001; Binder ym. 1996; Van Pelt ym. 2014). Yhdessä tutkimuksessa tutkittavat saivat pelkkää konjugoitua estrogeenia tutkimusintervention aikana (Lindheim ym. 1994), mutta ennen tutkimusta myös MPA:ta. Heikkisen ym. (1997) tutkimuksessa hormonikorvausvalmisteena oli estradiolivaleraatti (E2V) yhdistettynä MPA:han. Kahdessa tutkimuksessa (Green ym. 2004; Klebanoff ym. 1998) osa tutkittavista käytti jo hormonikorvaushoitoa, minkä johdosta he olivat automaattisesti HRT-ryhmässä. Näistä tutkimuksista toisessa käytettävää valmistetta ei kerrottu tarkemmin (Green ym. 2004) mutta toisessa valmisteena oli konjugoitu estrogeeni tai vastaava suun kautta otettava valmiste (Klebanoff ym. 1998). Muissa tutkimuksissa osallistujat jaettiin liikunta ja HRT+liikunta-ryhmiin. Liikunta-ryhmässä olevat osallistujat osallistuivat liikuntaintervention tutkimuksissa ja HRT+liikunta-ryhmän henkilöt osallistuivat liikuntaintervention lisäksi myös hormonikorvaushoitointervention.

Liikuntainterventiot vaihtelivat huomattavasti tutkimuskohtaisesti. Liikuntainterventio koostui aerobispainotteista harjoittelusta Binderin ym. (1996), Greenin ym. (2004), Klebanoffin ym. (1998), Lindheimin ym. (1994), Van Peltin ym. (2014) tutkimuksissa. Heikkisen ym. (1997) tutkimuksen liikuntainterventio koostui harjoittelusta, jossa kuormitettiin erityisesti lannerangan ja reisiluun aluetta (loading exercise). Liikuntainterventio oli ohjattu tai ennalta tarkasti määrätty kuudessa tutkimuksessa (Binder ym. 1996; Green ym. 2004; Heikkinen ym. 1997; Klebanoff ym. 1998; Lindheim ym. 1994; Van Pelt ym. 2014). Binderin ym. (2001) tutkimuksessa varsinaista ohjattua liikuntainterventiota ei ollut. Sen sijaan kyseisessä tutkimuksessa liikuntaintervention tilalla oli opastus kotona suoritettavaan, matalan intensiteetin harjoitteluun, joka sisälsi joustavuus- ja tasapainoharjoitteita (Binder ym. 2001). Ohjeistusta itsenäiseen harjoitteluun annettiin myös Heikkisen ym. (1997) ja Van Peltin ym. (2014) tutkimuksissa.

Osassa tutkimuksissa muutos veren rasva-arvoissa esitettiin mg/dl -muodossa (Binder ym. 1996; Green ym. 2004; Klebanoff ym. 1998; Lindheim ym. 1994). Nämä tulokset muutettiin mmol/l-muodon mukaisiksi, sillä suositukset veren rasva-arvoille esitetään Suomessa mmol/l-muodossa. Tulosten yksikön muuttamisen apuna käytettiin kaavaa $\frac{\text{mg/dL}}{38,67} = \text{mmol/l}$, jolla saadaan muutettua mg/dl tulos vastaamaan mmol/l-tulosta (Rugge ym. 2011, liite A). Näin myös tutkimusten tulosten vertaaminen muutoksien suhteen oli mahdollista.

TAULUKKO 2. Tutkimusten piirteet ja päätulokset.

Tekijät	Osallistujien piirteet ja sisääntokriteerit	Intervention kuvaus	Ryhmien välinen muutos (HRT+liikunta vs. liikunta-ryhmä)	Tarkasteltavan ryhmän muutos (HRT + liikunta)
Binder ym. (2001)	N = 59 1) ikä ≥ 75 v. 2) VO2peak 11–18 ml/kg /kehonpainokilo per minuutti 3) itseraportoitu vaikeus tai avun tarve päivittäisten toimintojen (ADL) arviointiasteikolla yhdelle tai välineellisissä arkitoimissa (I-ADL) kahdelle alueelle 4) muokattu fyysisen aktiivisuuden testi, pistemäärä 18–32 → HRT+liikunta N= 39, Liikunta + plasebo N= 20	Kesto 9 kk HRT-interventio: Konjugoitu estrogeeni (0.625 mg/pvä), ja syklinen progesteroni (MPA, 5 mg/pvä) 13 peräkkäisenä päivänä toisen hoitokuukauden lopusta alkaen ja sen jälkeen joka 3. kuukausi (kuukausien 2, 5 ja 8 lopussa) Liikuntainterventio: Opastus kotona tehtävään erittäin alhaisen intensiteetin harjoitteluun, sisältäen joustavuus- ja tasapainoharjoitteita	HDL-C nousi ($p < 0,02$) enemmän ja LDL-C laski ($p < 0,01$) HRT+liikunta-ryhmässä verrattaessa pelkkään liikunta-ryhmään.	HDL-C \uparrow ($p < 0,001$) • 0.21 ± 0.29 mmol/l LDL-C \downarrow ($p < 0,001$) • -0.47 ± 0.70 mmol/l
Binder ym. (1996)	N = 71 koko tutkimus • 60–72 v., ei fyysisesti aktiivisia, savuttomia, ei aikaisempaa HRT:n käyttöä väh. 1 v. → HRT+liikunta N= 16, liikunta N = 23 → yht. N= 41 tarkasteltavissa ryhmissä	Kesto 11 kk HRT-interventio: Konjugoitu estrogeeni 0,625 mg/pvä ja syklinen progesteroni (MPA) ensimmäiset 13 päivää joka 3. kuukausi Liikuntainterventio: 2 kk liikukuusharjoittelua, jonka jälkeen 9 kk kestävyysharjoittelua 45 min/kerta 3–5 kertaa/ vk, 65-68% max syke	HRT+liikunta-ryhmässä HDL-C nousi ($p < 0,001$) toisin kuin liikunta-ryhmässä. LDL-C laski molemmissa ryhmissä, HRT:tä käyttäneillä enemmän ($p < 0,001$ ja $p < 0,01$).	HDL-C \uparrow ($p < 0,001$) • HDL-C: $0,30 \pm 0,26$ mmol/l ($p < 0,001$) LDL-C \downarrow ($p < 0,01$) • LDL-C: $-0,62 \pm 0,54$ mmol/l ($p < 0,001$)
Green ym. (2004)	N = 48 • 40–65 v., terveitä, fyysisesti passiivisia → ERT + liikunta N = 18, liikunta (NHRT) N = 30	Kesto 20 vk Ei HRT-interventiota: Osa käytti valmiiksi estrogeenikorvaushoitoa (ERT) Liikuntainterventio: 20 vk polkupyöräergometrilla, 30 min/3 kertaa/vk, progressiivinen keston nosto (lopussa 50 min /kerta 3 krt/vk	HDL-C oli 20,9 % korkeampi ja LDL-C 15,8 % matalampi ERT+liikunta -ryhmässä vs. NHRT-ryhmässä. NHRT-ryhmässä LDL-C kasvoi toisin kuin ERT ryhmässä laski ($p < 0,05$). HDL-C ei merkitsevää	HDL-C \uparrow • $0,06 \pm 0,14$ mmol/l LDL-C \downarrow • $-0,14 \pm 0,31$ mmol/l
Heikkinen ym. (1997)	N = 78 (koko tutkimus) • 49–55 v. → HRT 1kk N= 26, HRT 3 kk N = 26, plasebo N = 26 → Puolet jokaisesta ryhmästä (N=13) sai aktiivista ohjausta ja kannustusta liikuntaan (tätä ei eritelty tuloksissa kuitenkaan!)	Kesto 24 kk HRT-interventio: 1 kk-interventio; 2 mg estradiolivaleraattia (E2V) 11 pvää, jonka jälkeen 2 mg E2V + 10 mg MPA 10 pvän ajan ja seuraavat 7 pvä plaseboa 3 kk-interventio; 2 mg E2V 70 pvän ajan, 2 mg E2V + 20 mg MPA seuraavat 14 pvää ja plaseboa 7 seuraavaa päivää Liikuntainterventio: Ohjattu 1 h painoharjoittelu, kuormitusta pääasiassa lannerangan ja reisiluun alueelle (loading exercise)/vk + ohjeistus itsenäiseen harjoitteluun 2 h/vk	HDL-C:ssä vain pieniä muutoksia, ei tilastollisesti merkitseviä missään ryhmässä. LDL-C laski molemmissa HRT-ryhmissä 1 v. aikana (HRT-ryhmät vs. plasebo $p < 0,05$), 2. vuotena vain HRT 3 kk -ryhmässä, liikunta-ryhmässä ei.	HDL-C – LDL-C \downarrow • HRT 3kk vs. HRT 1kk ero 24 kk muutoksessa $p < 0,05$
Klebanoff ym. (1998)	N = 22 • 45–61 v., hyvä yleisterveys, fyysisesti passiivinen väh. 6 kk → valmiiksi HRT-käyttö N= 11, ei HRT:tä N = 11	Kesto 12 vk Ei HRT-interventiota, 11 henkilöä käytti HRT:tä valmiiksi (konjugoitu estrogeeni tai sitä vastaava suun kautta otettava estrogeenivalmiste, 0,625 mg/pvä) Liikunta: 12 vk yksilöity aerobinen harjoitusohjelma, ohjattu 3 krt ja itsenäisesti 1 krt/vk	Ryhmissä ei tapahtunut merkittäviä muutoksia HDL-C tai LDL-C pitoisuuksissa vasteena liikuntainterventioon	HDL-C – LDL-C –
Lindheim ym. (1994)	N = 101 (koko tutkimus) • 42–59 v., terve, fyysisesti passiivinen → liikunta N = 25, HRT + liikunta N = 28 → yht. N = 53 tarkasteltavissa ryhmissä	Kesto 6 kk HRT-interventio: Konjugoitu estrogeeni 0,625 mg kuukauden 1-25. päivän ajan Liikuntainterventio: 6 kk kohtalaisen kuormittava aerobinen harjoitteluohjelma, 3 krt 30 min / vk, ammattihenkilökunnan valvomana	HRT+liikunta -ryhmässä HDL-C nousi merkittävästi, liikunta -ryhmässä ei muutosta ($p < 0,05$). LDL-C laski molemmissa ryhmissä, liikunta-ryhmässä -10 % ($p < 0,05$), HRT+liikunta-ryhmässä -8,7 % ($p < 0,001$)	HDL-C \uparrow ($p < 0,001$) • 14,8 % ($p < 0,01$) LDL-C \downarrow ($p < 0,01$) • -8,7 % ($p < 0,001$)
Van Pelt ym. (2014)	N = 119 (koko tutkimus) • 50–70 v., ei HRT-käyttöä 6 kk ennen interventiota, ylipainoisia-vaikeasti ylipainoisia, ei tupakointia tai perussairauksia → HRT+liikunta N = 43, liikunta N = 38 → yht. N = 81 tarkasteltavissa ryhmissä	Kesto 6 kk HRT-interventio: Konjugoitu estrogeeni 0.625 mg/pvä; naisille, joilla on kohtu, lisäksi 5 mg/pvä MPA seuraavat 13 pvää joka 3. kuukausi Liikuntainterventio: 6kk progressiivisesti intensiteettiä nostava harjoitusohjelma (aerobinen) painonpudotus -ohjelma, 4 krt/vk + ohjeistus itsenäiseen harjoitteluun	HRT+liikunta -ryhmässä LDL-C laski ($p < 0,05$) ja HDL-C nousi ($p < 0,05$) verrattaessa liikunta-ryhmään.	HDL-C \uparrow • $0,12 \pm 0,22$ mmol/l LDL-C \downarrow • $-0,30 \pm 0,61$ mmol/l

6.2 HDL-kolesterolin muutokset

Ryhmien välinen vertailu. HDL-kolesterolipitoisuus nousi merkitsevästi enemmän HRT+liikunta-ryhmässä kuin liikunta-ryhmässä kolmessa tutkimuksessa seitsemästä: Binderin ym. (2001) tutkimuksessa ($p < 0,02$), Lindheimin ym. (1994) tutkimuksessa ($p < 0,005$) ja Van Peltin ym. (2014) tutkimuksessa ($p < 0,05$). Lindheimin ym. (1994) tutkimuksessa HDL-kolesterolipitoisuus nousi HRT+liikunta-ryhmässä 14,8 %, mutta nousua liikunta-ryhmässä ei ollut havaittavissa. Myöskään Binderin ym. (1996) tutkimuksessa liikunta-ryhmässä ei tapahtunut muutosta HDL-kolesterolipitoisuuden suhteen toisin kuin HRT+liikunta-ryhmässä.

Greenin ym. (2004) totesivat HDL-kolesterolin olevan 20,9 % korkeampi hormonikorvaushoitoa saaneiden ryhmässä, mutta ryhmien välinen ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Heikkisen ym. (1997) tutkimuksessa HDL-kolesterolissa tapahtui vain pieniä muutoksia, jotka eivät olleet tilastollisesti merkitseviä missään tarkasteltavassa ryhmässä (HRT 1kk+liikunta, HRT 3kk+liikunta- ja liikunta-ryhmät). Klebanoff ym. (1998) tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä muutoksia HDL-kolesterolipitoisuudessa liikunta- tai HRT+liikunta-ryhmässä kummassakaan vertailtavassa ryhmässä.

Liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutus. HDL-kolesterolin osoitettiin nousseen HRT+liikunta-ryhmässä viidessä tutkimuksessa seitsemästä: Binderin ym. (2001), Binderin ym. (1996) Greenin ym. (2004), ja Lindheimin ym. (1994) ja Van Peltin ym. (2014) tutkimuksissa. Heikkisen ym. (1997) tutkimuksessa HDL-kolesterolissa ei tapahtunut muutosta kuin ei myöskään Klebanoffin ym. (1998) tutkimuksessa. HRT+liikunta-ryhmissä oli havaittavissa samansuuntainen, tilastollisesti merkitsevä muutos HDL-kolesterolin suhteen Binderin ym. (1996) ($p < 0,001$) ja Lindheimin ym. (1994) ($p < 0,01$) tutkimuksissa.

Käypä hoito -suosituksen (Dyslipidemiat: Käypä hoito -suositus 2021) määrittämältä kliiniseltä riskitasolta nousu optimitasolle, yli 1,2 mmol/l HDL-kolesterolin suhteen tapahtui Van Peltin ym. (2014) tutkimuksessa. Asetettaessa riskitaso Kaurasen (2021, 123) määrittämälle yli 1,55 mmol/l tasolle, kliininen merkittävyys saavutettiin Binderin ym. (2001) ja Binderin ym. (1996) tutkimuksissa. Tällä 1,55 mmol/l määritelmällä, Van Peltin ym. (2014) tulos ei olisi kliinisesti merkittävä, vaan tulos jäisi välttävälle tasolle. Heikkisen ym. (1997) ja Lindheimin ym. (1994) tutkimuksissa HDL-kolesterolipitoisuus oli osallistujilla jo ennen interventiota keskimäärin yli

1,55 mmol/l. Greenin ym. (2004) ja Klebanoffin ym. (1998) tutkimuksissa HRT+liikunta-ryhmien osalta kliininen merkittävyys toteutui osin, arvojen jäädessä lukeman 1,2–1,55 mmol/l väliin. Tarkempi taulukko veren rasva-arvojen muutoksista intervention seurauksena löytyy liitteestä 3 (LIITE 3).

6.3 LDL-kolesterolin muutokset

Ryhmien välinen vertailu. Yleisin muutos LDL-kolesterolipitoisuudessa oli sen lasku, jota oli havaittavissa molemmissa vertailtavissa ryhmissä. LDL-kolesterolipitoisuus laski enemmän HRT+liikunta-ryhmässä verrattuna liikunta-ryhmään kahdessa tutkimuksessa: Binderin ym. (2001) tutkimuksessa ($p < 0,01$) ja Van Peltin ym. (2014) tutkimuksessa ($p < 0,05$). Sen sijaan Lindheimin ym. (1994) tutkimuksessa LDL-kolesterolipitoisuus laski enemmän liikunta-ryhmässä: laskua tapahtui HRT+liikunta-ryhmässä 8,7 % ($p < 0,001$) ja liikunta ryhmässä 10 % ($p < 0,05$) (Lindheim ym. 1994). Greenin ym. (2004) tutkimuksessa LDL-kolesteroli oli 15,8 % matalampi HRT+liikunta-ryhmässä kuin liikunta-ryhmässä ($p < 0,05$). HRT+liikunta-ryhmässä LDL-kolesterolipitoisuus laski, kun taas liikunta-ryhmässä oli havaittavissa LDL-kolesterolin nousua (Green ym. 2004).

Binderin ym. (1996) havaitsivat LDL-kolesterolipitoisuuden laskeneen sekä HRT+liikunta- ($p < 0,001$) että liikunta-ryhmässä ($p < 0,01$), joskin lasku oli suurempaa HRT+liikunta-ryhmässä. Heikkisen ym. (1997) tutkimuksessa LDL-kolesteroli laski kaikissa tarkasteltavissa ryhmissä (HRT 1 kk+liikunta, HRT 3 kk+liikunta, liikunta) ensimmäisen interventiovuoden aikana. Lasku oli suurempaa hormonikorvaushoitoa saaneiden ryhmässä ($p < 0,05$) kuin pelkkään liikuntainterventioon osallistuneiden ryhmässä. Hormonikorvaushoidon kestolla oli merkitystä; 3 kk HRT:tä saaneiden ryhmässä lasku oli 24 kuukauden jälkeen suurempi kuin muissa ryhmissä (ero HRT 1 kk vs. HRT 3 kk $p < 0,05$) (Heikkinen ym. 1997). Erona muihin tutkimuksiin Klebanoffin ym. (1998) tutkimuksessa LDL-kolesterolissa ei tapahtunut muutoksia vasteena liikuntainterventioon kummassakaan tarkasteltavassa ryhmässä.

Liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutus. HRT+liikunta-ryhmässä LDL-kolesterolin suhteen samansuuntainen ja tilastollisesti merkitsevä muutos havaittiin Binderin ym. (1996) ($p < 0,001$) ja Lindheimin ym. (1994) ($p < 0,001$) tutkimuksissa. LDL-kolesteroli laski Van Peltin ym. (2014), Greenin ym. (2004), Binderin ym. (2001), Binderin ym. (1996) ja Lindheimin ym. (1994) tutkimuksissa HRT+liikunta-ryhmässä. Heikkisen ym. (1997) tutkimuksessa LDL-

kolesterolissa sen sijaan oli havaittavissa laskua ensimmäisen interventiovuoden jälkeen, mutta toisen vuoden jälkeen muutos oli havaittavissa vain HRT 3 kk +liikunta-ryhmässä. Klebanoffin ym. (1998) tutkimuksessa LDL-kolesterolissa ei tapahtunut merkittävää muutosta HRT+liikunta-ryhmässä.

Kliininen merkitsevyys eli lasku LDL-kolesterolin suhteen alle 3,0 mmol/l (Dyslipidemiaat: Käypä hoito -suositus 2021) saavutettiin osassa tutkimuksissa. Van Peltin ym. (2014), Greenin ym. (2004) ja Binderin ym. (1996) tutkimuksista voidaan laskea/arvioida, että veren LDL-pitoisuus laski keskimäärin riskitason alapuolelle (alle 3,0 mmol/l) intervention seurauksena HRT+liikunta-ryhmässä. Binderin ym. (2001) tutkimuksessa LDL-kolesterolin lukema jäi keskimäärin riskitasolle (3,0 mmol/l) ja Lindheimin ym. (1994) ja Heikkisen ym. (1997) tutkimuksissa riskitason yläpuolelle. Sen sijaan käytettäessä Kaurasen (2021, 123) määrittämää riskitasoa alle 3,36 mmol/l, kliininen merkittävyys saavutettiin kuudessa tutkimuksessa seitsemästä (Binder ym. 2001; Binder ym. 1996; Green ym. 2001; Klebanoff ym. 1998, Lindheim ym. 1994; Van Pelt 2014). Ainoastaan Heikkisen ym. (1997) tutkimuksessa kliininen merkittävyys jäi saavuttamatta.

7 POHDINTA

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tarkastella liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutuksia veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksiin sekä arvioida, onko molempien yhteisvaikutus suurempi kuin liikunnan yksinään. Aiheetta tarkasteltiin vertailemalla liikuntainterventioon ja liikunta- sekä hormonikorvaushoitointerventioon osallistuneiden henkilöiden veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien muutoksia interventioiden seurauksena. Tulosten perusteella liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutus on suurempi kuin liikunnan yksistään. Liikunta ja hormonikorvaushoito yhdessä nostivat HDL-kolesterolia ja laskivat LDL-kolesterolia.

Aikaisempia systemaattisia katsauksia aiheesta liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutuksesta ei ollut saatavilla tai niitä ei ole tehty. Molempien vaikutuksia yksistään veren HDL- ja LDL-kolesteroliin on tutkittu runsaasti mutta näiden yhdistelmän analysointi on jäänyt vähäiseksi. Tämän katsauksen tulokset ovat kuitenkin yhteneväisiä Hagbergin ym. (2003) poikittaistutkimuksen, Krummelin ym. (1993) minikatsauksen sekä osin Haddockin ym. (1998) poikittaistutkimuksen ja Stevensonin ym. (1995) poikittaistutkimuksen kanssa.

Hagbergin ym. (2003) poikittaistutkimuksessa todettiin hormonikorvaushoidon käytön olevan yhteydessä positiivisiin veren rasva-arvomuutoksiin fyysisesti passiivisilla ja aktiiviliikkujilla. Näissä ryhmissä LDL-kolesterolipitoisuus oli matalampi hormonikorvaushoitoa käyttävien joukossa ($p < 0,05$). Myös HDL-kolesterolipitoisuus oli hormonikorvaushoitoa käyttäneiden joukossa korkeampi mutta erolla ei ollut tilastollista merkittävyyttä. Haddockin ym. (1998) poikittaistutkimuksessa hormonikorvaushoidon ja ylemmän ja alemman kuntotason välillä osoitettiin olevan merkittävä vuorovaikutus kokonais- ja HDL-kolesterolin suhteen (TC/HDL, $p < 0,05$) ja parempi kardiorespiratorinen kunto oli yhteydessä korkeampaan HDL-kolesterolipitoisuuteen ($p < 0,05$). Lisäksi henkilöillä, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa, oli merkittävästi alhaisemmat HDL-kolesterolipitoisuudet kuin henkilöillä, jotka ottivat estrogeeni- tai estrogeeni+progestiini -lisää ($p < 0,001$) (Haddock ym. 1998). Myös Krummelin ym. (1993) mukaan hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla, jotka raportoivat harrastavansa liikuntaa, on korkeampi HDL-kolesterolipitoisuus kuin fyysisesti passiivisilla postmenopausaalisilla naisilla. Näiltä osin tulokset ovat yhteneväisiä tämän katsauksen tulosten kanssa liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutuksesta.

Erona tämän katsauksen tuloksiin Stevensonin ym. (1998) tutkimuksessa analysoimalla tuloksia edelleen HRT:n käytön suhteen, todettiin hormonikorvaushoidon käytön vaikutuksen olevan minimaalinen rasva-arvoihin. Tutkimuksessa 30-40 % kummankin ryhmän henkilöistä käytti hormonikorvaushoitoa, mutta liikunta toimi rasva-arvoja selittävämpänä tekijänä (Stevenson ym. 1995). Lisänä Hagbergin ym. (2003) tutkimuksessa urheilijoilla veren rasva-arvoissa ei havaittu eroja hormonikorvaushoidon käyttäjien ja ei-käyttäjien välillä kuin ei myöskään Haddockin ym. (1998) tutkimuksessa: kardiorespiratorinen kunto oli yhteydessä edullisempaan veren rasvaprofiiliin korkeamman aktiivisuuden luokissa riippumatta hormonikorvaushoidon käytöstä. Parempi kunto oli yhteydessä korkeampaan kokonais- ja HDL-kolesteroliin ei-hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla ja naisilla, jotka käyttivät pelkkää estrogeenia sisältävää valmistetta. Sen sijaan estrogeeni+progestiini-valmistetta käyttävillä yhteyttä ei huomattu (Haddock ym. 1998).

Haddockin ym. (1998), Hagbergin ym. (2003) ja Stevensonin ym. (1995) tutkimuksiin liittyen korkean fyysisen aktiivisuuden ja urheilijoiden tapauksessa voidaan korkean fyysisen aktiivisuuden olevan merkittävä selittäjä rasva-arvojen taustalla. Liikkumisen tiedetään olevan yhteydessä muun muassa edullisempaan HDL/LDL-kolesterolisuhteeseen (Heinonen 2016; Kovanen ym. 2011, 118). Pelkän liikunnan harrastamisen suhteen Stevensonin ym. (1995) poikittaistutkimuksessa havaittiin fyysisesti aktiivisilla postmenopausaalisilla naisilla olevan pienempi riski sydän- ja verisuonitaudeille kuin heidän vähemmän aktiivisilla, normaalipainoisilla verrokeillaan. Veren rasvaprofiili oli fyysisesti aktiivisemmilla tyypillisesti edullisempi ($p < 0,05$). Haddockin ym. (1998) tulokset osoittaisivat kuitenkin vahvasti, että kardiorespiratorinen kunto on itsessään tärkeämpi kuin hormonikorvaushoito veren rasva-arvoihin vaikuttaessa, sillä kardiorespiratorisen kunnan ja veren rasva-arvojen välinen yhteys pystyttiin osoittamaan hormonikorvaushoidosta riippumattomaksi (Haddock ym. 1998). Näiltä osin aikaisempi tutkimuskirjallisuus eroaa tämän katsauksen tuloksista. Tässä systemaattisessa katsauksessa liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutuksen havaittiin olevan suurempi kuin liikunnan yksistään toisin kuin suuressa osassa aikaisemmassa tutkimuskirjallisuudessa.

7.1 Tutkimusten laadunarviointi

Tietokantahaun seurauksena löytyi yhteensä 68 artikkelia ja muita reittejä yksi artikkeli lisää, mikä on epätavallisen vähän. Hakulausekkeet olivat kuitenkin laajat ja niissä käytettiin sekä asia- että avainsanoja, joten ne eivät hakutulosten vähäisyyttä selitä. Kaikilta osin tämän katsauksen tekemisessä noudatettiin tieteellisiä käytänteitä, mutta harhan riski on silti mahdollinen. Analysointia valikoidusta lopputulosten raportoinnista ei voida tehdä, sillä tutkimusprotokollia ei ollut saatavilla tutkimuksista. Tutkimusten tarkoitukset ja tavoitteet täsmäsivät kuitenkin tutkimuksissa käytettyjen metodien kanssa, joten valikoivaa raportointia voidaan olettaa olevan vähän, jos ollenkaan.

Hormonikorvaushoitointerventio oli salattu Van Peltin ym. (2014) ja Binderin ym. (2001) tutkimuksissa. Näissä tutkimuksissa henkilöt eivät tiedäneet, saivatko he estrogeenia sisältävää valmistetta vai lumelääkettä (Binder ym. 2001; Van Pelt ym. 2014). Ryhmiin satunnaistaminen toteutui Van Peltin ym. (2014), Binderin ym. (2001) ja Heikkisen ym. (1997) tutkimuksissa. Osassa tutkimuksissa osa rekrytoitavista henkilöistä oli jo valmiiksi hormonikorvaushoidon käyttäjiä, minkä johdosta he olivat automaattisesti HRT+liikunta-ryhmässä (Binder ym. 1996; Green ym. 2001; Klebanoff ym. 1998). Tämä on voinut vaikuttaa tutkimuksen tuloksiin, sillä heillä hormonikorvaushoidon aikaansaamat vasteet veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksissa ovat jo tapahtuneet. Vastaavasti myös satunnaistamisen ja sokkoutamisen puute on osaltaan saattanut vaikuttaa tuloksiin vääristävästi, esimerkiksi tutkittavien valikoitumiseen kautta, sillä terveydestään ja hyvinvoinnistaan kiinnostuneet henkilöt saattavat hakeutua muita todennäköisemmin tutkimusten osallistujiksi ja hormonikorvaushoidon käyttäjiksi.

Tarkasteltavat ryhmät olivat samanlaisia alussa tärkeimpien muuttujien suhteen Van Peltin ym. (2014), Klebanoffin ym. (1998), Heikkisen ym. (1997) ja Binderin ym. (1996) tutkimuksissa. Binderin ym. (2001) ja Lindheimin ym. (1994) tutkimuksissa oli lieviä eroavaisuuksia; Binderin ym. (2001) tutkimuksessa HRT+liikunta-ryhmän osallistujilla vaihdevuodet olivat alkaneet keskimäärin aikaisemmin kuin liikunta-ryhmään osallistuneilla ($p < 0,02$) ja Lindheimin ym. (1994) tutkimuksessa veren rasva-arvot olivat korkeammat ennen tutkimusta hormonikorvaushoitoon osallistuneiden ryhmässä. Myös Greenin ym. (2004) tutkimuksessa HDL-kolesteroli oli korkeampi ja LDL-kolesteroli matalampi valmiiksi HRT:n käyttäjillä ($p < 0,05$), mutta tämä

selittyy sillä, että tutkimuksessa HRT+liikunta-ryhmän henkilöt käyttivät jo valmiiksi hormonikorvaushoitoa (Green ym. 2004). Tämä on osaltaan kuitenkin voinut vaikuttaa tuloksiin, sillä hormonikorvaushoitoa valmiiksi käytävillä henkilöillä hormonikorvaushoidon aikaansaamat vasteet veren rasva-arvoissa ovat jo tapahtuneet.

Poispuodonneiden osuus oli hyväksyttävä viidessä tutkimuksessa (Binder ym. 2001; Heikkinen ym. 1997; Klebanoff ym. 1998; Lindheim ym. 1994; Van Pelt ym. 2014), ja se vaihteli 6–18,8 % välillä. Kaikissa näistä paitsi yhdessä tutkimuksessa (Lindheim ym. 1994) poisputoamisen syyt raportoitiin. Kahdessa tutkimuksessa (Binder ym. 1996; Green ym. 2004) poispuodonneiden osuuksia osallistujista ei raportoitu tai arvioitu poisputoamiseen johtaneita syitä. Poisputoamiset eivät luultavasti vaikuttaneet tuloksiin juurikaan. Kaikissa tutkimuksissa henkilöt arvioitiin siinä ryhmässä, mihin heidät oli alun perin lajiteltu (Binder ym. 2001; Binder ym. 1996; Green ym. 2004; Heikkinen ym. 1997; Klebanoff ym. 1998; Lindheim ym. 1994; Van Pelt ym. 2014).

Osassa tutkimuksissa tulokset ilmoitettiin mg/dl-muodossa mmol/l sijaan. Näiden tutkimusten kohdalla tulokset muutettiin mmol/l-pitoisuuksiksi. Harhan riski on aina läsnä tulosten muuttamisessa toiseen muotoon, vaikka muuntamiseen käytettiin vakioitua kaavaa $\frac{\text{mg/dL}}{38,67} = \text{mmol/L}$ ja jokainen muunnos laskettiin kahdesti. Väärä muunnos on voinut vaikuttaa tuloksiin vääristäen. Todennäköisyys tälle lienee kuitenkin pieni.

Yhteenvetona voidaan todeta, että osassa tutkimuksissa toisenlaista tutkimusasetelmaa käytettäessä olisi pelkän hormonikorvaushoidon vaikutuksia pystytty tutkimaan tehokkaammin. Tällöin osallistujat ja tutkittavat olisi pystytty sokkouttamaan saatavan hoidon suhteen, ja näin minimoida harhan riski. Optimaalisin tutkimusasetelma liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutuksen tutkimukseen lienee satunnaistettu lumekontrolloitu tutkimus (randomized, placebo-controlled trial), jossa voidaan minimoida harhan riski ryhmiin satunnaistamisen ja hoidon suhteen sokkouttamisen ansiosta. Tietokantahaun pohjalta ei kuitenkaan löytynyt pelkkiä RCT-tutkimuksia, jotka olisivat täyttäneet sisäänottokriteerit ja keskittyneet olennaisesti käsiteltävään aiheeseen. Tämän takia myös kliiniset lääketutkimukset sekä interventiotutkimukset määriteltiin täyttävän sisäänottokriteerit ja otettiin mukaan katsaukseen.

7.2 Tulosten merkitys käytännössä

Katsaukseen mukaan valikoituneet tutkimukset olivat verrattain vanhoja, julkaistu pääasiassa 1990-luvulla, jolloin hormonikorvaushoidon vaikutukset olivat suosittu tutkimusaihe. 1990-luvun lopulla aloitettiin myös Yhdysvalloissa ensimmäiset kliiniset lääketutkimukset hormonikorvaushoidon vaikutuksista (Cagnacci & Venier 2019). Cagnacci ja Venier (2019) korostavat, miten The Women's Health Initiative -tutkimus (WHI, 1998) loi tuloksillaan paljon epäluottamusta hormonikorvaushoitoa kohtaan. Kyseisen tutkimuksen tulosten mukaan hormonikorvaushoidon riskit ylittivät hyödyt, ja monet päättivät tutkimustulosten valossa luopua hormonikorvaushoidon käyttämisestä. Huomattavaa oli se, että tutkimustuloksia ei eritelty osallistujien iän ja lääkkeen antoreitin mukaan, joilla on sittemmin osoitettu olevan merkitystä vaikutusten kannalta (Cagnacci & Venier 2019). Uudemmat tutkimukset ovat sittemmin osoittaneet hormonikorvaushoidon olevan hyödyllistä oikea-aikaisesti annettuna, 10 vuoden sisällä oireiden alkamisesta tai alle 60-vuotiaille naisille (Cagnacci & Venier 2019).

Verrattaessa tutkimuksia, joissa osa tutkittavia oli jo hormonikorvaushoidon käyttäjiä (Green ym. 2004; Klebanoff ym. 1998) tutkimuksiin, joissa hormonikorvaushoitoa käytettiin interventiona (Binder ym. 2001; Binder ym. 1996; Heikkinen ym. 1997; Lindheim ym. 1994; Van Pelt ym. 2014) muutokset olivat tilastollisesti merkittävämpiä ja yhteneväisempiä jälkimmäisessä ryhmässä. Tämä johtunee siitä, että hormonikorvaushoitoa valmiiksi käyttäneillä vaste veren HDL- ja LDL-pitoisuuksiin on jo tapahtunut, joten liikuntainterventiolla ei enää saada yhtä suurta vastetta. Liikuntaintervention pitäisi olla pitkä ja intensiivinen, jotta liikunnan aikaansaama vaikutus saataisiin näkyviin.

Hormonikorvaushoito oli verrattain samanlaista Van Peltin ym. (2014), Binderin ym. (2001), Binderin ym. (1996) ja Lindheimin ym. (1994) tutkimuksissa, joissa jokaisessa hormonikorvaushoito sisälsi konjugoitua estrogeenia. Näistä tutkimuksista suurin (absoluuttinen)muutos HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksissa HRT+liikunta-ryhmässä tapahtui Binderin ym. (1996) tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa sekä HRT-interventio että liikuntainterventio kestivät 11 kuukautta, ja liikuntainterventio koostui alkuun liikkuvuus- ja kestävyysharjoittelusta (Binder ym. 1996). Pienin absoluuttinen muutos aikaisemmin manituista tutkimuksista tapahtui Van Peltin ym. (2014) tutkimuksessa, joissa interventioiden kesto oli 6 kuukautta. Erona Binderin ym. (1996) ja Van Peltin ym. (2014) tutkimuksissa oli intervention keston lisäksi aikaisempi hormonikorvaushoidon käyttö; Binderin ym. (1996) edellyttivät, että HRT:tä ei ollut käytetty

vähintään vuoteen ennen interventioon osallistumista, kun taas vastaavasti Van Peltillä ym. (2014) kyseinen aika oli puoli vuotta. Näistä tutkimuksista Binderin ym. (1996) tutkimuksessa saatiin aikaan suurempi muutos HDL- ja LDL-kolesterolin suhteen kuin Van Peltin ym. (2014) tutkimuksessa. Selittävä tekijä taustalla lienee edellytys pidemmälle hormonikorvaushoidottomalle ajanjaksolle: pidemmän ajan aikana aikaisemman HRT:n vaikutus veren rasva-arvoihin on ehtinyt hälventyä todennäköisemmin.

Kokonaisuudessaan voi myös olettaa, että pidempikestoisella hormonikorvaushoidolla saadaan suurempia muutoksia aikaan. Kaurasen (2021, 366) mukaan säännöllisen fyysisen aktiivisuuden vaikutukset alkavat näkyä veren rasva-arvoissa tyypillisesti 3–6 kuukauden jälkeen. Tämä tarkoittaa sitä, että liikuntaintervention keston pitäisi olla vähintään 3–6 kuukauden pituinen, jotta muutokset veren rasvaprofiilissa voitaisiin havaita. Tätä olettamusta tukee myös Klebanoffin ym. (1998) tutkimus, jossa intervention kesto oli lyhyin, 12 viikkoa. Tutkimuksessa ei havaittu muutosta kummassakaan veren rasva-arvon muuttujassa (Klebanoff ym. 1998). Heikkisen ym. (1997) tutkimuksessa, jossa intervention kesto oli pisin, 24 kuukautta, ei kuitenkaan havaittu merkittäviä muutoksia HDL-kolesterolin suhteen, vaikka LDL-kolesterolipitoisuus laski molemmissa HRT+liikunta-ryhmissä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään. Tässä tulee kuitenkin huomioida, että tutkimuksessa tuloksia ei eritelty liikuntaryhmään osallistuneiden ja ei-osallistuneiden osalta, vaan pelkästään HRT:n saannin ja lumelääkkeen suhteen, mikä on osaltaan voinut vaikuttaa tuloksiin (Heikkinen ym. 1997). Tämä myös tukisi aikaisemmin osoitettua väitettä intervention keston merkityksestä.

Binderin ym. (1996) ja Lindheimin ym. (1994) tutkimuksissa oli liikunta- ja HRT+liikunta-ryhmien lisäksi tarkastelussa pelkkää hormonikorvaushoitoa saaneiden ryhmät ja kontrolliryhmät. Näistä tutkimuksista voidaan verrata aikaisemmin tarkasteltuja ryhmiä pelkkään hormonikorvaushoitointerventioon osallistuneiden ryhmiin. Huomionarvoista näissä tutkimuksissa on se, että liikunnan yhdistäminen hormonikorvaushoitoon ei kohottanut HDL-kolesterolia sen enempää kuin pelkkä hormonikorvaushoito yksistään (Binder ym. 1996, Lindheim ym. 1994). Näiden tutkimusten mukaan hormonikorvaushoidolla yksistään saatiin yhtä suuri vaste kuin hormonikorvaushoidon ja liikunnan yhdistelmällä. Verrattaessa hormonikorvaushoidon ja liikunnan yhdistelmää pelkkään liikuntaan, saadaan tämän katsauksen perusteella yhdistelmällä suurempi vaikutus.

Hyödylliset muutokset veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuteen pystyttiin osoittamaan suurimmassa osassa tutkimuksissa, ja muutokset olivat keskimäärin suurempia sekä liikuntainterventioon että hormonikorvaushoitointerventioon osallistuneilla henkilöillä kuin pelkkään liikuntainterventioon osallistuneilla. Liikunnan ja hormonikorvaushoidon avulla saatiin kliinisesti merkitseviä tuloksia HDL-kolesterolin suhteen kolmessa tutkimuksessa Käypä hoito -suosituksen (Dyslipidemiat: Käypä hoito -suositus 2021) riskirajojen mukaan ja Kaurasen (2021) optimiarvojen mukaan kahdessa tutkimuksessa. LDL-kolesterolin suhteen kliininen merkittävyys saavutettiin kolmessa tutkimuksessa Käypä hoito -suosituksen (Dyslipidemiat: Käypä hoito -suositus 2021) ja kuudessa tutkimuksessa Kaurasen (2021) arvojen mukaan.

7.3 Yhteenveto ja johtopäätökset

Sekä liikunnan että hormonikorvaushoidon on itsessään osoitettu vaikuttavan edullisesti veren rasva-arvoihin, mutta näiden yhteisvaikutuksen tarkastelu on jäänyt vähäisemmäksi. Jatkossa aiheen kannalta olisi tärkeää saada laajempaa systemaattista katsausta ja meta-analyysiä tehtyä. Samankaltaisten tutkimusasetelmien puute tutkimuksissa voi kuitenkin rajoittaa systemaattisen katsauksen saatikka meta-analyysin tekemistä, joten useampien satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten tekeminen aiheesta olisi ensiaskel. Myös seurantatutkimus veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien mahdollisista muutoksista ajan kuluessa (ikäntyessä) käytettäessä hormonikorvaushoitoa ja liikkuen aktiivisesti auttaisi tutkimaan ikääntymisen ja vanhenemisen vaikutuksia. Erilaisten tutkimusasetelmien ja -tyylien avulla saataisiin mahdollisesti syvällisemmin lisätietoa liikunnan ja hormonikorvaushoidon yhteisvaikutuksista ja mahdollisista vaikutusreiteistä.

Tämän katsauksen perusteella voidaan todeta, että hormonikorvaushoidolla yhdessä liikunnan kanssa on edullisia vaikutuksia veren HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuuksiin. Hormonikorvaushoito ja liikunta yhdessä laskevat LDL-kolesterolipitoisuutta ja nostavat HDL-kolesterolipitoisuutta. HDL-kolesterolin nousu ja LDL-kolesterolin lasku voivat toimia suojaavina tekijöinä sydän- ja verisuonitauteja vastaan, jos rasva-arvot saadaan pidettyä suhteellisen muuttumattomina (Walsh ym. 1991). Koska veren korkea LDL-kolesterolipitoisuus on monen sydän- ja verisuonitaudin riskitekijä (Kovanen ym. 2011, 73; Nienstedt ym. 2008, 410), voidaan olettaa, että hormonikorvaushoidon käyttö yhdessä liikunnan kanssa vaikuttaa täten positiivisesti sydän- ja verisuoniterveyteen myös postmenopausaalisilla naisilla.

LÄHTEET

- Ambikairajah, A., Walsh, E. & Cherbuin, N. (2019). Lipid profile differences during menopause: a review with meta-analysis 26 (11), 1327-1333. DOI: 10.1097/GME.0000000000001403
- Asikainen, T-M., Kukkonen-Harjula, K. & Miilunpalo, S. (2004). Exercise for Health for Early Postmenopausal Women. *Sports Medicine* 34, 753-778. DOI: 10.2165/00007256-200434110-00004.
- Barton, M. (2013). Cholesterol and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*: (24) 3, 214-220. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283613a94.
- Binder, E., Birge, S. & Kohrt, W. (1996). Effects of Endurance Exercise and Hormone Replacement Therapy on Serum Lipids in Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society* 44 (3), 231-236. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1996.tb00907.x
- Binder, E., Williamson, D., Schechtman, K., Jeffe, D. & Kohrt, M. (2001). Effects of hormone replacement therapy on serum lipids in elderly women. a randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 134, 754-760. DOI: 10.7326/0003-4819-134-9_part_1-200105010-00012.
- Boardman, H., Hartley, L., Eisinga, A., Main, C., Roqué i Figuls, M., Bonfill Cosp, X., Gabriel Sanchez, R. & Knight, B. (2015). Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 10 (3). DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- Borén, J. & Williams, K. J. (2016). The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Current Opinion in Lipidology* 27 (5), 473-483. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000330.
- Cagnacci, A. & Venier, M. (2019). The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medivina (Kaunas)* 55 (9), 602. DOI: 10.3390/medicina55090602
- Dyslipidemia. Käypä hoito -suositus 2021. (2021). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 27.1.2022. www.kaypahoito.fi.
- Finto – Suomalainen asiasanasto- ja onkologiapalvelu. (2005). Lipogenesis. Verkkosivu. Viitattu 2.12.2021. <http://finto.fi/mesh/fi/page/D050155?clang=en>
- Fitó, M., Grau, M., Marrugat, J. & Covas, M. I. (2009). Cholesterol-HDL Levels and Functionality of the HDL Particle, Its Anti-Inflammatory/Antioxidant Properties.

- Teoksessa I. S. Pagano & N. B. Strait (toim.) HDL and LDL Cholesterol: Physiology and Clinical Significance. New York: Nova Biomedical Books. E-kirja.
- Furla, A. D., Malmivaara, A., Chou, R., Maher, C. G., Deyo, R. A., Schoene, M., Bronfort, G. & van Tulder, M. W. (2015). 2015 Updated Method Guideline for Systematic Reviews in the Cochrane Back and Neck Group. *SPINE* 40 (21), 1660-1673. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001061.
- Godsland, I. F. (2001). Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974–2000. *Fertility and Sterility* 75 (5), 898-915. DOI: 10.1016/S0015-0282(01)01699-5
- Green, J., Stanforth, P., Rankinen, T., Leon, A., Rao, D.C., Skinner, J., Bouchard, C. & Wilmore, J. (2004). The Effects of Exercise Training on Abdominal Visceral Fat, Body Composition, and Indicators of the Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women With and Without Estrogen Replacement Therapy: The HERITAGE Family Study. *Metabolism* 53 (9), 1192-1196. DOI: 10.1016/j.metabol.2004.04.008
- Guetta, V. & Cannon, R. O. III. (1996). Cardiovascular Effects of Estrogen and Lipid-Lowering Therapies in Postmenopausal Women. *Circulation* 93 (10), 1928-1937. DOI: 10.1161/01.CIR.93.10.1928
- Gudmundsdottir, S. L., Flanders, W. D. & Augestad, L. B. (2013). Physical activity and cardiovascular risk factors at menopause: the Nord-Trøndelag health study. *Climacteric* 16 (4), 438–446. DOI: 10.3109/13697137.2013.768231
- Haddock, B. L., Hopp, H. P., Mason, J. J., Blix, G. & Blair, S. N. (1998). Cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women 30 (6), 893-898. DOI: 10.1097/00005768-199806000-00018
- Hagberg, J. M., McCole, S. D., Ferrell, R. E., Zmuda, J. M., Rodgers, K. S., Wilund, K. R. & Moore, G. E. (2003). Physical Activity, Hormone Replacement Therapy and Plasma Lipoprotein-Lipid Levels in Postmenopausal Women. *International Journal of Sports Medicine* 24 (1), 22-29. DOI: 10.1055/s-2003-37198
- Heikkinen, J., Kyllönen, E., Kurttila-Matero, E., Wilén-Rosenqvist, G., Lankinen, K. S., Rita, H. & Väänänen, H. K. (1997). HRT and exercise: effects on bone density, muscle strength and lipid metabolism. A placebo controlled 2-year prospective trial on two estrogen-progestin regimens in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 26 (2), 139–149. DOI: 10.1016/s0378-5122(96)01098-5

- Heinonen, O. J. (2016). Liikunnan vaikutus kliiniskemiallisiin suureisiin. Teoksessa I. Vuori, S. Taimela & U. Kujala (toim.) Liikuntalääketiede. 2016. 3.-6. painos. Helsinki: Duodecim.
- Holmes, M. V. & Ala-Korpela, M. (2019). What is 'LDL cholesterol'?. *Nature Reviews Cardiology* 16, 197-198. DOI: 10.1038/s41569-019-0157-6.
- Kauranen, K. (2021). Kuormitusfysiologia. Liikuntatieteellisen Seuran julkaisu 176. Turenki: Hansaprint.
- Karvinen, S., Jergenson, M. J., Hyvärinen, M., Aukee, P., Tammelin, T., Sipilä, S., Kovanen, V. Kujala, U. M. & Laakkonen, E. K. (2019). Menopausal Status and Physical Activity Are Independently Associated With Cardiovascular Risk Factors of Healthy Middle-Aged Women: Cross-Sectional and Longitudinal Evidence. *Frontiers in Endocrinology* 10. DOI: 10.3389/fendo.2019.00589
- Kelley, G. A. & Kelley, K. S. (2009). Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Preventive Medicine* 48 (1), 9-19. DOI: 10.1016/j.ypmed.2008.10.010
- Klebanoff, R., Miller, V. T. & Fernhall, B. (1998). Effects of exercise and estrogen therapy on lipid profiles of postmenopausal women. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 30 (7), 1028-1034. DOI: 10.1097/00005768-199807000-00002
- Kovanen, P., Strandberg, T. & Huovinen, M. (2011). Totuus kolesterolista. Helsinki: WSOY.
- Kovanen, P. & Viikari, J. (2000). Dyslipidemiat. Teoksessa M. Välimäki, T. Sane & L. Dunkel (toim.) *Endokrinologia*. 1. painos. Helsinki: Duodecim, 620-682.
- Krummel, D., Etherton, T. D. & Peterson, S. (1993). Effects of Exercise on Plasma Lipids and Lipoproteins of Women. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 204 (2), 123-137. DOI: 10.3181/00379727-204-43644
- Lindheim, S., Notelovitz, M., Feldman, E., Larsen, S., Khan, F. & Lobo, R. (1994). The independent effects of exercise and estrogen on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology* 83 (2), 167-172. DOI: 10.1016/0020-7292(94)90488-X
- Lizcano, F. & Guzmán, G. (2014). Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *BioMed Research International* 2014. DOI: 10.1155/2014/757461
- Lääketieteen sanasto. (2016). Steroidihormoni. Verkkosivu. Viitattu 15.11.2021.
<https://www.terveyskirjasto.fi/ltt03239>

- Mikkola, T. (2019). Vaihdevuodet. Teoksessa J. Tapanainen, O. Heikinheimo & K. Mäkikallio (toim.) Naistentaudit ja synnytykset. 6. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim, 175–183.
- Mustajoki, P. & Karvinen, M. (2002). Kolesteroli. 1. painos. Helsinki: Duodecim & Suomen Apteekkariliitto.
- Nienstedt, W., Hänninen, O., Arstila, A. & Björkqvist, S. (2008). Ihmisen fysiologia ja anatomia. 15.–17. painos. Helsinki: WSOY.
- Palmisano, B. T., Zhu, L. & Stafford, J. M. (2017). Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017 (1043), 227–256. DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_12
- Polo, P. (2017). Vaihdevuosien hormonikorvaushoito. SIC! Lääketietoa Fimeasta. Viitattu 6.10.2021. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201703061974>
- Razmjou, S., Abdalnour, J., Bastard, J-P., Fellahi, S., Doucet, É., Brochu, M., Lavoie, J-M., Rabasa-Lhoret, R. & Prud'homme, D. (2018). Body composition, cardiometabolic risk factors, physical activity, and inflammatory markers in premenopausal women after a 10-year follow-up: a MONET study 25 (1), 89-97. DOI: 10.1097/GME.0000000000000951
- Rohatgi, A., Khera, A., Berry, J. D., Givens, E. G., Ayers, C. R., Wedin, K. E., Neeland, I. J., Yuhanna, I. S., Rader, D. R., Lemos, J. A. & Shaul, P. K. 2014. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine* 371 (25), 2383–2393. DOI: 10.1056/NEJMoa1409065
- Rugge, B., Balshem, H., Sehgal, R., Relevo, R., Gorman, P. & Helfand, M. (2011). Screening and Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hyperthyroidism. *Comparative Effectiveness Review* 24, liite A. E-kirja.
- Sane, T. (2000). Lisämunaiset. Teoksessa M. Välimäki, T. Sane & L. Dunkel (toim.) *Endokrinologia*. 1. painos. Helsinki: Duodecim, 258-331.
- Saqib, N., Brunner, R., Desai, M., Kroenke, C., Martin, L. W., Daviglius, M., Allen, N. B., Robinson, J., Tindle, H. & Stefanick, M. L. (2019). Changes in physical and mental health are associated with cardiovascular disease incidence in postmenopausal women. *Age and Aging* 48 (3), 448-453. DOI: 10.1093/ageing/afy213
- Solunetti. (2006). Kolesteroli ja sen johdannaiset. Verkkosivu. Viitattu 15.11.2021. https://www.solunetti.fi/fi/solubiologia/kolesteroli_ja_sen_johdannaiset/2/
- Stenman, U-H. (2000). Hormonien määrittämenetelmät. Teoksessa M. Välimäki, T. Sane & L. Dunkel (toim.) *Endokrinologia*. 1. painos. Helsinki: Duodecim, 26-35.

- Stevenson, E. T., Davy, K. P. & Seals, D. R. (1995). Hemostatic, Metabolic, and Androgenic Risk Factors for Coronary Heart Disease in Physically Active and Less Active Postmeno-pausal Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 15, 669-677. DOI: 10.1161/01.ATV.15.5.669
- Suomen virallinen tilasto (SVT). (2020) Kuolemansyyt. Verkkosivu. Viitattu: 26.1.2022. http://www.stat.fi/til/ksyyt/2020/ksyyt_2020_2021-12-10_tie_001_fi.html
- Swapnali, R. K., Kisan, R. & Murthy, J. (2011). Effect of Menopause on Lipids Profile and Apolipoproteins. *American Journal of Medical Science* 4 (3), 221-228.
- Syvänne, M., Strandberg, T. & Kukkonen-Harjula, K. (2018). Valtimotautien kokonaisriskin arvio ja lipidilääkityksen aloitus. Vältä viisaasti -suositus. Verkkosivu. Viitattu 28.2.2022. <https://www.kaypahoito.fi/dnd00045>
- Tiitinen, A. (2011a). Vaihevuosioireet. Teoksessa J. Jousimaa, H. Alenius, S. Atula, A. Kaittaniemi, I. Kunnamo & M. Teikari (toim.) *Lääkärin käsikirja*. 10. painos. Helsinki: Duodecim.
- Tiitinen, A. (2011b). Postmenopausaalinen hormonihoito. Teoksessa J. Jousimaa, H. Alenius, S. Atula, A. Kaittaniemi, I. Kunnamo & M. Teikari (toim.) *Lääkärin käsikirja*. 10. painos. Helsinki: Duodecim.
- UKK-instituutti. (2019a). Liikkumalla terveyttä – askel kerrallaan. Viikoittainen liikkumisen suositus 18–64-vuotiaille. <https://ukkinstituutti.fi/liikkuminen/liikkumisen-suositukset/aikuisten-liikkumisen-suositus/>
- UKK-instituutti. (2019b). Vireyttä liikkumalla. Viikoittainen liikkumisen suositus yli 65-vuotiaille. <https://ukkinstituutti.fi/liikkuminen/liikkumisen-suositukset/liikkumisen-suositus-yli-65-vuotiaille>
- Van Pelt, R. E., Gozansky, W. S., Wolfe, P., Kittelson, J. M., Jankowski, C. M., Schwartz, R. S. & Kohrt, W. M. (2014). Estrogen or raloxifene during postmenopausal weight loss: adiposity and cardiometabolic outcomes. *Obesity* 22 (4), 1024-1031. DOI: 10.1002/oby.20653.
- Vartiainen, E., Laatikainen, T., Sundvall, J., Jula, A., Jousilahti, P. & Niiranen, T. (2018). Teoksessa P. Koponen, K. Borodulin, A. Lundqvist, K. Sääksjärvi & S. Koponen (toim.). *Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017-tutkimus*. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-105-8>
- Välimäki, M. (2000). Luusto ja mineraaliaineenvaihdunta. Teoksessa M. Välimäki, T. Sane & L. Dunkel (toim.) *Endokrinologia*. 1. painos. Helsinki: Duodecim, 190-258.

Walsh, B. W., Schiff, I., Rosner, B., Greenberg, L., Ravnikar, V. and Sacks, F. M. (1991).
Effects of Postmenopausal Estrogen Replacement on the Concentrations and
Metabolism of Plasma Lipoproteins. *The New England Journal of Medicine* 325,
1196-1204. DOI: 10.1056/NEJM199110243251702.

LIITTEET

LIITE 1. Tietokannoissa käytetyt hakulausekkeet eriteltyinä.

Ovid (MEDLINE)	CINAHL
(Postmenopause/ OR postmenopausal.mp. OR postmenopausal women.mp.) AND (hormone replacement therapy/ OR estrogen replacement therapy/ OR hormone therapy.mp. OR hrt.mp. OR estrogen replacement therapy.mp. OR estrogen therapy.mp. OR estrogen replacement.mp. OR hormonal therapy.mp. OR hormone treatment.mp. OR hormone replacement.mp. OR replacement.mp. OR hormonal treatment.mp. OR estrogen treatment.mp. OR endocrine therapy.mp. OR oestrogen.mp.) AND (Exercise/ or exercise.mp. OR activity.mp. OR fitness.mp. OR aerobic training.mp. OR strength training.mp. OR power training.mp. OR physical training.mp. OR cardiovascular training.mp. OR resistance training.mp. or Resistance Training/ OR endurance training.mp. or Endurance Training/ OR sport*.mp. OR physical exercise.mp. OR bodily exercise.mp. OR aerobic exercise.mp. OR strength exercise.mp. OR resistance exercise.mp. OR endurance exercise.mp.) AND (Cholesterol/ or cholesterol.mp. OR lipid*.mp. OR Lipids/ or lipids.mp. OR lipid.mp. OR ldl.mp. or Cholesterol, LDL/ or	("postmenopausal women" OR "postmenopause" OR "postmenopausal") AND ((MH "Hormone Replacement Therapy") OR "hormone replacement therapy" OR "hrt" OR (MH "Hormone Therapy") OR "hormone therapy" OR "estrogen replacement therapy" OR "estrogen therapy" OR "estrogen replacement" OR "hormonal therapy" OR "hormone treatment" OR "hormone replacement" OR "hormonal replacement" OR "hormonal treatment" OR "estrogen treatment" OR "oestrogen" OR "endocrine therapy") AND ((MH "Exercise") OR "exercise" OR (MH "Physical Activity") OR "physical activity" OR "fitness" OR "aerobic training" OR "strength training" OR (MH "Muscle Strengthening") OR "power training" OR "physical training" OR "cardiovascular training" OR (MH "Resistance Training") OR "resistance training" OR (MH "Endurance Training") OR "endurance training" OR (MH "Aquatic Sports") OR (MH "Amateur Sports") OR (MH "Winter Sports") OR "sport*" OR (MH "Wheelchair Sports") OR "physical exercise" OR "bodily exercise" OR (MH "Aerobic Exercises") OR

Lipoproteins, LDL/ OR low density "aerobic exercise" OR "strength exercise"
lipoprotein.mp. OR Lipoproteins, HDL/ or OR "resistance exercise" OR "endurance
Cholesterol, HDL/ or hdl.mp. OR high exercise")
density lipoprotein.mp. OR triglycerides.mp. AND
or Triglycerides/ OR triglyceride.mp.) ((MH "Cholesterol") OR "cholesterol" OR
AND "lipid" OR (MH "Lipids") OR "lipids" OR
(rct.mp. OR randomized controlled trial.mp. (MH "Lipoproteins, LDL Cholesterol") OR
or Randomized Controlled Trial/ OR (MH "Lipoproteins, LDL") OR "low density
randomised controlled trial.mp. OR clinical lipoprotein" OR (MH "Lipoproteins") OR
trial.mp. or Clinical Trial/ OR (MH "Lipoproteins, HDL Cholesterol") OR
intervention.mp. OR intervention trial.mp. (MH "Lipoproteins, HDL") OR "hdl" OR
OR intervention stud*.mp.) (MH "Triglycerides") OR "triglycerides")
AND
("rct" OR (MH "Randomized Controlled
Trials") OR "randomized controlled trial"
OR "randomised controlled trial" OR (MH
"Clinical Trials") OR "clinical trial" OR
"intervention" OR "intervention stud*" OR
(MH "Experimental Studies") OR (MH
"Intervention Trials") OR "intervention
trial")

LIITE 2. Laadunarviointitaulukko Furlan ym. (2015) kriteeristön mukaan

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Binder ym. 2001	x	x	x	-	x	x	x	/	/	x	x	x	x
Binder ym. 1996	-	/	/	/	/	-	x	/	x	x	x	x	x
Green ym. 2004	-	-	-	-	-	-	x	/	x	x	x	x	x
Heikkinen ym. 1997	x	x	/	/	/	x	x	/	x	x	/	x	x
Klebanoff ym. 1998	-	-	-	-	-	x	x	/	x	x	/	x	x
Lindheim ym. 1994	/	/	/	/	/	x	x	/	/	x	/	x	x
Van Pelt ym. 2014	x	x	x	-	/	x	x	/	x	x	/	/	x

x = ehto täyttyy (yes)

/ = ehto täyttyy osin tai epävarma (unsure)

- = ehto ei täyty (no)

LIITE 3: HDL- ja LDL-C pitoisuudet ennen ja jälkeen intervention, ja muutos interventiossa.

Tutkimus	Ennen interventiota	Intervention jälkeen	Muutos interventiossa
Van Pelt ym. 2014	HDL-C $1,17 \pm 0,38$ mmol/l LDL-C $3,21 \pm 0,77$ mmol/l	-	HDL-C $0,12 \pm 0,22$ mmol/l LDL-C $-0,30 \pm 0,61$ mmol/l
Green ym. 2004	HDL-C $1,44 \pm 0,35$ mmol/l LDL-C $3,08 \pm 0,79$ mmol/l	-	HDL-C $0,06 \pm 0,14$ mmol/l LDL-C $-0,14 \pm 0,31$ mmol/l
Binder ym. 2001	HDL-C $1,45 \pm 0,39$ mmol/l LDL-C $3,47 \pm 0,96$ mmol/l	HDL-C $1,66 \pm 0,42$ mmol/l LDL-C $3,00 \pm 0,96$ mmol/l	HDL-C $0,21 \pm 0,29$ mmol/l LDL-C $-0,47 \pm 0,70$ mmol/l
Klebanoff ym. 1998	HDL-C $1,37 \pm 0,25$ mmol/l LDL-C $2,35 \pm 0,47$ mmol/l	HDL-C $1,37 \pm 0,18$ mmol/l LDL-C $2,82 \pm 0,69$ mmol/l	-
Heikkinen ym. 1997	HRT 1kk: HDL-C 1,56 mmol/l LDL-C 4,36 mmol/l	HRT 1kk: HDL-C 1,57 mmol/l LDL-C 4,19 mmol/l	HRT 1kk: HDL-C -0,01 mmol/l LDL-C -0,02 mmol/l
	HRT 3 kk: HDL-C 1,66 mmol/l LDL-C 4,86 mmol/l	HRT 3 kk: HDL-C 1,63 mmol/l LDL-C 3,97 mmol/l	HRT 3 kk: HDL-C -0,08 mmol/l LDL-C -0,72 mmol/l
Binder ym. 1996	HDL-C $1,40 \pm 0,31$ mmol/l LDL-C $3,26 \pm 0,67$ mmol/l	-	HDL-C $0,30 \pm 0,26$ mmol/l LDL-C $-0,62 \pm 0,54$ mmol/l
Lindheim ym. 1994	HDL-C $1,60 \pm 0,06$ mmol/l LDL-C $3,69 \pm 0,16$ mmol/l	HDL-C $1,78 \pm 0,06$ mmol/l LDL-C $3,28 \pm 0,15$ mmol/l	-