

**VAIHDEVUOSIEN AIKAISEN HORMONIHOIDON YHTEYS METABOLISEEN  
TERVEYTEEN**

Anni Virkki

Gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -tutkielma

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Kevät 2024

## TIIVISTELMÄ

Virkki, A. 2024. Vaihdevuosien aikaisen hormonihoidon yhteys metaboliseen terveyteen. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, (gerontologia ja kansanterveys) pro gradu-tutkielma, 61 s.

Sydän- ja verisuonisairaudet ja tyypin 2 diabetes ovat ikääntyvien hyvinvointia ja terveyttä heikentäviä tekijöitä. Lisäksi ne ovat mittavia terveydenhuollon kulueria. Metabolinen oireyhtymä on näiden sairauksien riskitekijä. Sekä elintavat että ikääntyminen vaikuttavat aineenvaihduntaterveyteen.

Vaihdevuosien aikana estrogeenin tuotanto munasarjoista loppuu, ja metabolisen oireyhtymän riski kasvaa. Vaihdevuosioireita hoidetaan hormonihoidon avulla, mikä voi vaikuttaa myös aineenvaihduntaterveyteen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää eroavatko luonnollisten vaihdevuosien (LV) aikana tapahtuvat metabolisen oireyhtymän osatekijöiden muutokset hormonihoidettujen (HH) vaihdevuosien aikana tapahtuvista muutoksista. Muuttujina tutkimuksessa olivat kokonaiskolesteroli, HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli, triglyseridit, verensokeri, vyötärön ympäryys sekä systolinen ja diastolinen verenpaine.

Materiaalina käytettiin Jyväskylän yliopiston ERMA- ja EsmiRs-aineistoja. Tutkittavat olivat 47–55-vuotiaita jyvaskyläläisiä naisia, jotka tutkimuksen alussa eivät olleet saavuttaneet menopaussia, ja jotka seurannan aikana siirtyivät vaihdevuosivaiheesta toiseen. Tutkittavat jaettiin HH-ryhmään (n = 33) sekä LV-ryhmään (n = 115). Pääanalyysimenetelmänä käytettiin toistomittauksien varianssianalyysiä. Malli kontrolloitiin alkumittauksen viskeraalisen rasvan määrällä ja vaihdevuosivaiheella.

Ryhmien sisällä systolinen verenpaine ja glukoosi laskivat HH-ryhmässä ja nousivat LV-ryhmässä. Aineenvaihduntaterveyttä edistävät muutokset olivat HDL-kolesterolin nousu ja diastolisen verenpaineen lasku molemmissa ryhmissä, sekä glukoosin ja systolisen verenpaineen lasku HH-ryhmässä.

Ryhmien välillä kontrolloimattomissa pääanalyyseissä ajan päävaikutus muuttujiin oli systolista verenpainetta ( $p = 0,486$ ) ja glukoosia ( $p = 0,578$ ) lukuun ottamatta tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,001$ ). Tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,012$ ) ryhmän ja ajan yhdysvaikutus selitti 8,9 % diastolisen verenpaineen vaihtelusta.

Kontrolloidussa analyyseissä aika oli yhteydessä HDL-kolesterolin vaihteluun ( $p = 0,007$ ). Molemmissa ryhmissä muutos oli samansuuntainen ja vähäinen. Ryhmätason muutokset eivät diastolista verenpainetta lukuun ottamatta ( $p = 0,006$ ) eronneet toisistaan. Ryhmän ja ajan yhdysvaikutus selitti diastolisen verenpaineen vaihtelusta 5,1 %. HH-ryhmässä diastolinen verenpaine laski 5,5 %, ja LV-ryhmässä 0,9 %.

Tulokset tukevat aiempaa käsitystä aineenvaihduntaterveyden heikkenemisestä vaihdevuosien edetessä. HH-ryhmässä diastolinen verenpaine laski enemmän, mikä voi indikoida parempaa sydänterveyttä. Tutkimus vahvisti käsitystä hormonihoidon vaikutusten kompleksisuudesta, sen tutkimiseen liittyvien haasteiden monimuotoisuudesta ja alleviivasi jatkotutkimuksen tarpeellisuutta. Aihetta on tärkeä tutkia lisää, koska hoito on yleistä, ja sen yhteydet metabolisen oireyhtymän osatekijöihin ovat vielä ristiriitaisia.

Asiasanat: vaihdevuodet, hormonihoido, metabolinen terveys

## ABSTRACT

Virkki, A. 2024. The link between hormone replacement therapy during menopause and metabolic health. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, master's thesis, 61 pp.

Cardiovascular diseases and type 2 diabetes are major contributors to the decline in health and functional capacity of older people. They are also a major public health cost. Metabolic syndrome is a risk factor for these diseases. Both lifestyle and aging affect metabolic health.

During menopause, estrogen production from the ovaries ceases, and the risk of metabolic syndrome increases. Menopausal symptoms are treated with hormone therapy (HT), which can also affect metabolic health. The aim of this study was to determine whether the changes in metabolic syndrome components that occur during natural menopause (NM) differ from the changes occurring during HT-treated menopause. The variables included in the study were total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, glucose, waist circumference, systolic blood pressure and diastolic blood pressure.

The University of Jyväskylä's ERMA and EsmiRs data were used as material. The subjects were women aged 47–55 years from Jyväskylä, who had not reached menopause at baseline and who transitioned from one menopausal phase to another during follow-up. The subjects were divided into a HT group ( $n = 33$ ) and NM group ( $n = 115$ ). Repeated measures analysis of variance was used as the main method of analysis. The model was controlled for baseline visceral fat and menopausal stage.

Within the groups changes promoting metabolic health were an increase in HDL cholesterol and a decrease in diastolic blood pressure in both groups, as well as a decrease in glucose and systolic blood pressure in the HT group. Systolic blood pressure and glucose increased in the NM group.

Between the groups in uncontrolled main analyses the main effect of time on the variables was statistically significant ( $p < 0.001$ ) except for systolic blood pressure ( $p = 0.486$ ) and glucose ( $p = 0.578$ ). A statistically significant ( $p = 0.012$ ) group and time interaction explained 8.9% of the variation in diastolic blood pressure.

In controlled analyses, time was associated with HDL-cholesterol variation ( $p = 0.007$ ). In both groups the change was similar and minor. Except for diastolic blood pressure ( $p = 0.006$ ) group-level changes did not differ from each other. The group and time interaction explained 5.1% of the variation in diastolic blood pressure. In the HT group diastolic blood pressure decreased by 5.5% and in the NM group by 0.9%.

The results support the previous understanding of the deterioration of metabolic health during menopause. Diastolic blood pressure decreased more in the HT group, which may indicate better heart health. The study strengthened the understanding of the complexity of the effects of HT, the diversity of the challenges related to its research, and underlined the necessity of further research. It is important to study the subject further because HT is common, and its connections with the components of the metabolic syndrome are still contradictory.

Keywords: menopause, hormone therapy, metabolic health

## KÄYTETYT LYHENTEET

CEE	Konjugoitu hevosen estrogeeni
E2	17 $\beta$ estradioli
ERMA	the Estrogenic Regulation of Muscle Apoptosis – tutkimus
EsmiRs	the Systemic and Intracrine Estrogen and MicroRNAs mediate the risk of metabolic dysfunction in middle-aged women – tutkimus
FSH	follikkelia stimuloiva hormoni
HDL-C	korkeatiheyksisen lipoproteiinipartikkelin kuljettama kolesteroli
HH	hormonihoito
LDL-C	matalatiheyksisen lipoproteiinipartikkelin kuljettama kolesteroli
LV	luonnolliset vaihdevuodet
STRAW+	Stages of Reproductive Aging

# SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

ABSTRACT

1 JOHDANTO.....	6
2 METABOLINEN OIREYHTYMÄ .....	8
2.1 Metabolisen oireyhtymän diagnostiikka.....	8
2.2 Metabolinen oireyhtymä, sydän- ja verisuonisairaudet ja tyypin 2 diabetes.....	11
3 VAIHDEVUODET .....	13
3.1 Vaihdevuosivaiheet .....	13
3.2 Vaihdevuosien yhteys metabolisen oireyhtymän osatekijöihin .....	14
4 HORMONIHOITO.....	19
4.1 Hormonihoidon tyypit .....	19
4.2 Hormonihoidon yhteys metabolisen oireyhtymän osatekijöihin.....	20
5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYKSET..	24
6 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	25
6.1 Tutkittavat ja tutkimusasetelma.....	25
6.2 Päämuuttajat .....	28
6.3 Taustamuuttajat .....	28
6.4 Vaihdevuosivaiheen määrittäminen ja hormonihoidostatus .....	30
6.5 Tilastolliset menetelmät.....	31
7 TULOKSET .....	33
8 POHDINTA.....	44
LÄHTEET .....	51

# 1 JOHDANTO

Terveyden ja hyvinvoinnin edistämisen merkitys on ymmärretty laajasti hyvinvointialueiden, kuntien, ja politiikan kentillä. Elintasosairauksien määrä lisääntyy jatkuvasti elintapojen heikennyttyä ja väestön ikääntyessä. Julkisen terveydenhuollon talous on ollut pitkään ahdingossa. Metabolinen oireyhtymä on riskitekijä sekä sydän- ja verisuonisairauksille että tyypin 2 diabetekselle, jotka yhdessä aiheuttavat merkittäviä kustannuksia terveydenhuollolle. Metabolinen oireyhtymä syntyy, kun henkilölle kerääntyy useita terveyttä uhkaavia häiriöitä esimerkiksi verensokerissa eli glukoosissa, verenrasvoissa, ja verenpaineessa. Metabolisen oireyhtymän tärkein riskitekijä on vyötärölihavuus (Mustajoki 2021).

Vaihdevuodet kuuluvat naisen normaaliin ikääntymiseen. Menopaus siinä eli viimeiset kuukautiset, koetaan noin 51-vuotiaana, mutta ajankohta voi vaihdella useilla vuosilla (Tiitinen 2022). Naisten keskimääräinen eliniänodote on Tilastokeskuksen (2022) mukaan 85 vuotta, joten naiset elävät parhaimmillaan kymmeniä vuosia elämästään vaihdevuosien jälkeisessä ajassa. Sekä vaihdevuosien aikaisen estrogeenin tuotannon loppumisen että ikääntymisen on todettu olevan yhteydessä moniin muutoksiin aineenvaihdunnassa. Vaihdevuosien edetessä estrogeenin valtimoita suojaava vaikutus häviää, paino voi nousta ja rasva jakaantuu herkemmin keskivartalon alueelle. Naiset sairastuvatkin keskimäärin 7–10 vuotta miehiä myöhemmin valtimotautiin, joten estrogeenillä voidaan sanoa olevan oma roolinsa aineenvaihduntaterveyden ylläpitämisessä. Ikääntymisen aiheuttamia muutoksia metabolisen oireyhtymän osatekijöissä voi kuitenkin olla vaikea erottaa estrogeenin tuotannon loppumisesta johtuvista muutoksista, ja aihe onkin puhututtanut tieteen tekijöiden keskuudessa pitkään (El Khoudary ja Nasr 2022).

Vaihdevuosiin voi liittyä hankalia oireita, jotka pahimmillaan heikentävät naisen elämänlaatua ja toimintakykyä (Turunen & Lyytinen 2014). Vaihdevuosioireiden tunnistaminen ja hyvän hoidon edistäminen onkin huomioitu uusimmassa hallitusohjelmassa, jossa tavoitteena on työkyvyn ylläpitämisen ja työssä jaksamisen edistäminen (Valtioneuvosto 2023). Vaihdevuosioireita, kuten kuumia aaltoja, hikoilua ja unettomuutta voidaan hoitaa systeemisen hormonihoidon avulla, jota tutkimusten mukaan elämänsä aikana käyttääkin lähes puolet naisista (Luoto ym. 2011, 23). Vaihdevuosioireiden lievittämisen lisäksi tutkimuskirjallisuudessa on todettu hormonihoidon olevan yhteydessä vähäisempään sydän- ja verisuonisairausriskille, sekä tyypin 2 diabeteksen ilmaantuvuuteen. Syy tähän on vielä

osittain epäselvä, sillä yksittäisiä aineenvaihduntaterveyteen liittyviä osatekijöitä tutkittaessa tulokset ovat osittain ristiriitaisia. On tärkeää lisätä ymmärrystä siitä, miten hormonihoito vaikuttaa vaihdevuosien edetessä tapahtuviin aineenvaihduntaterveyttä heikentäviin muutoksiin. Tiedon avulla vaihdevuosiin voidaan tarjota yksilöllisempää ja turvallisempaa hoitoa, ja näin edistää keski-ikäisten naisten terveyttä ja hyvinvointia.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää pitkittäisaineiston avulla, ovatko metabolisen oireyhtymän osatekijöiden vaihdevuosien aikana tapahtuvat muutokset erilaisia hormonihoitettujen ja ei-hormonihoitoa käyttävien naisten välillä.

## 2 METABOLINEN OIREYHTYMÄ

Aineenvaihduntaterveys on merkittävä tekijä terveyden ja hyvinvoinnin tasapainossa. Aineenvaihduntaterveyttä voidaan kuvata kehon koostumuksen ja sen mittasuhteiden avulla. Lisäksi aineenvaihduntaterveyttä kuvaa veren seerumin rasva- ja verensokeriarvot, sekä verenpaine (Hyvärinen ym. 2021). Aineenvaihduntaterveys voi heikentyä ikääntymisen ja elintapojen seurauksena.

Metabolisessa oireyhtymässä henkilön aineenvaihdunnassa esiintyy samanaikaisesti useita terveyttä uhkaavia muutoksia (Nilsson ym. 2019; Mustajoki 2021). Suurin syy metabolisen oireyhtymän syntyyn on keskivartaloon kerääntyvä rasvakudos (Juppi ym. 2022; Mustajoki 2021; Zhang ym. 2023). Metabolinen oireyhtymä nostaa riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin ja tyypin 2 diabetekseen (Choi ym. 2019; Ference ym. 2017; Isomaa ym. 2001; Kirkman ym. 2012). Elintavoilla voi vaikuttaa aineenvaihduntaterveyteen ja ehkäistä tai hoitaa metabolista oireyhtymää (Mustajoki 2021; Nilsson ym. 2019).

### 2.1 Metabolisen oireyhtymän diagnostiikka

Nilsson ym. (2019) avaavat metabolisen oireyhtymän pitkää ja värikästä matkaa diagnosoiksi artikkelissaan. Artikkelin mukaan jo vuonna 1923 ruotsalainen tutkijan Kylin kuvaili julkaisussaan hyperurikemiaa, hyperglykemiaa ja verenpainetautia. Vuonna 1947 ranskalainen lääkäri Vague teki havainnon siitä, miten rasva kerääntyy eri tavoin elimistössä, ja osasi yhdistää keskivartaloon kerääntyvän rasvan sydän- ja verisuonisairauksiin ja tyypin 2 diabetekseen. Vuonna 1988 Gerald Raeven nimesi liikalihavuuden, insuliinista riippumattoman diabeteksen, verenpainetaudin ja dyslipidemian yhdistelmän oireyhtymä X:ksi, jota kutsuttiin myös "tappavaksi kvartetiksi". WHO taas kehitti vuonna 1999 metabolisen oireyhtymän diagnoosin määritelmän. Insuliiniresistenssi kuului WHO:n diagnoosimääritelmään pakollisena tekijänä, jonka lisäksi henkilöllä tuli olla kaksi muuta tekijää; lihavuus, hyperglykemia, verenpainetauti, korkeat seerumin triglyseridit, alentunut seerumin korkeatiheyksisen lipoproteiinipartikkelin (HDL) kuljettama kolesteroli tai mikroalbuminuria.

Insuliini lisää glukoosin pääsyä lihassoluihin ja sokerin palamista energiaksi. Sen tehtävänä on myös edistää sokerin varastoitumista maksaan ja lihaksiin ja rasvahappojen varastoitumista rasvakudokseen (Diabetesliitto 2022). Insuliiniresistenssissä kohdekudokset, kuten lihakset,



rasvakudos ja maksa eivät reagoi insuliiniin normaalilla tavalla, eivätkä kykene tehokkaasti käyttämään glukoosia energianlähteenä (Lääketieteen sanasto: insuliiniresistenssi 2023; Grundy ym. 2004). Veressä kiertävä glukoosipitoisuus nousee, ja haima alkaa erittää lisää insuliinia glukoosipitoisuuden pitämiseksi normaalilla tasolla (Kirkman ym. 2012; Mäkinen ym. 2013; Zhang ym. 2023). Insuliiniresistenssi kuului pitkään oleellisena osana metabolisen oireyhtymän diagnostiikkaa (Nilsson ym. 2019). Insuliiniresistenssi vie elimistön tulehdukselliseen tilaan, joka heikentää entisestään kudosten kykyä reagoida insuliiniin (Mäkinen ym. 2013). Syntynyt tulehdustila voi altistaa myös painon nousulle (Mäkinen ym. 2013). Insuliiniresistenssi on siis aineenvaihduntahäiriö, joka liittyy vahvasti ylipainoon, tyypin 2 diabetekseen sekä sydän- ja verisuonisairauksiin (Mäkinen ym. 2013). International Diabetes Federation (IDF) kuitenkin luopui insuliiniresistenssin pakollisesta sisällyttämisestä oirekuvaan, ja lisäsi keskivartalolihavuuden yhdeksi viidestä diagnoosin edellyttämästä tekijästä. Metabolisesta oireyhtymästä puhuttiin pitkään myös insuliiniresistenssisyndroomana (Laakso 2005).

Metabolisen oireyhtymän määritelmä harmonisoitiin vuonna 2009. Henkilölle voidaan diagnosoida metabolinen oireyhtymä, jos kolme oirekuvaan viidestä täytyy (Mustajoki 2021; Nilsson ym. 2019). Taulukossa 1 esitellään Suomessa käytössä oleva kriteeristö metabolisen oireyhtymän diagnosointiin, joka pohjautuu aiemmin mainittuun harmonisoituun kriteeristöön.

Taulukko 1. Metabolisen oireyhtymän diagnosointikriteerit Suomessa. Mustajoki 2021.

	Naiset	Miehet
HDL	< 1,3 mmol/l	< 1,0 mmol/l
Triglyseridit	> 1,7 mmol/l	> 1,7 mmol/l
Paastosokeri	> 5,6 mmol/l	> 5,6 mmol/l
Vyötärön ympärysmitta	> 90 cm	> 100 cm
Verenpaine	> 130/85 mmHg	> 130/85 mmHg

HDL, korkeatiheyksisen lipoproteiinipartikkelin kuljettama kolesteroli; mmol/l, millimoolia litrassa; cm, senttimetriä; mmHg, elohopeamillimetri.

*Verenrasvat.* Matalatiheyksinen lipoproteiinipartikkeli (LDL-kolesteroli) kuljettaa kolesterolia kudoksiin ja verisuonten seinämiin aiheuttaen ateroskleroosia eli valtimotautia (Tunturi 2021). Tämän vuoksi LDL-kolesterolia kutsutaan usein ”huonoksi kolesteroliksi”. HDL-kolesteroli taas kuljettaa kolesterolia pois kudoksista ja verisuonten seinämistä hajotettavaksi maksaan (Tunturi 2022), ja siksi sitä kutsutaan usein “hyväksi kolesteroliksi”. Veressä kiertäviin kolesterolipitoisuuksiin vaikuttavat ravinnosta saatavan rasvan määrä ja laatu sekä liikkumistottumukset (Zong ym. 2016). Kohonnut kokonaiskolesteroli ja LDL-kolesteroli, sekä madaltunut HDL-kolesteroli nostavat merkittävästi riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin (Cooney ym. 2019; Ference ym. 2017; Lewington ym. 2007).

Triglyserideillä tarkoitetaan verenkierrossa kulkevia rasvoja, joita elimistö käyttää energianlähteenä (Mustajoki 2022a). Elimistö osaa valmistaa triglyseridejä, mutta niitä päätyy verenkiertoon myös ravinnon mukana (Mustajoki 2022a). Suurentunut veren triglyseridipitoisuus ennustaa yleensä vyötärölihavuutta (Mustajoki 2022a).

*Verensokeri.* Veren glukoosipitoisuus voi nousta, jos elimistöön ei erity riittävästi insuliinia, tai kudosten kyky vastaanottaa glukoosia on heikentynyt (Ilanne-Parikka 2021). Korkea veren glukoosipitoisuus voi vahingoittaa pieniä verisuonia ja valtimoita, mikä voi ajan myötä johtaa elintoimintojen heikkenemiseen. (Ilanne-Parikka 2021).

*Vyötärönymperyys.* Keskivartaloon sisäelinten ympärille kerääntyvä viskeraalinen rasvakudos on yhdistetty esimerkiksi sydän- ja verisuonisairauksiin, tyypin 2 diabetekseen, verenpaineen kohoamiseen, ja veren rasvoissa esiintyviin häiriöihin (Chait & Den Hartigh 2020; Chartrand ym. 2022). Keskivartaloon kerääntyvä rasva erittää sytokiineja, jotka aiheuttavat elimistöön matala-asteisen tulehdustilan (Chait & Den Hartigh 2020; Nilsson ym. 2019). Sytokiinit kulkeutuvat verenkierron mukana aineenvaihdunnan keskukseen eli maksaan. Rasvoittuneen maksan epänormaali toiminta aiheuttaa metaboliseen oireyhtymään liittyvät aineenvaihduntahäiriöt, mikä voi johtaa vakavampaan sairastumiseen (Mustajoki 2021). Metabolista oireyhtymää sairastavista yli 80 %:lla esiintyy myös vyötärölihavuutta, mutta määrät vaihtelevat etnisten ryhmien ja sukupuolten välillä (Nilsson ym. 2019). Kansainvälisissä lähteissä metabolisen oireyhtymän diagnoosikriteeristöissä vyötärönymperyyden raja-arvoina kaukasialaisilla miehillä on yli 94 cm, ja naisilla yli 80 cm. (Alberti ym. 2009; Kassi ym. 2011). Suomessa diagnoosiin johtavina vyötärönymperyyden raja-arvoina on miehillä yli 100 cm ja naisilla yli 90 cm (taulukko 1). Miehet ovat alttiimpia viskeraalisen rasvan kertymiselle, sillä

estrogeenilla on keskivartalolihavuudelta suojaava vaikutus (Goossens ym. 2021). Menopausin jälkeisen estrogeenin tuotannon loppumisen ja insuliiniresistenssin kehittyessä, nämä sukupuolten välisen erot kuitenkin katoavat (Goossens ym. 2021; Mustajoki 2022b).

*Verenpaine.* Verenpaine on normaali, kun se on alle 130/85 elohopeamillimetriä (mmHg) (Pelttari 2023). Isompi luku (systolinen eli yläpaine) ilmoittaa valtimon sisällä olevan paineen sydämen supistuksen aikana (Pelttari 2023). Kohonneen systolisen verenpaineen rooli sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijänä on tunnistettu useissa tutkimuksissa (Fatani ym. 2021; The SPRINT Research Group 2015). Valtimoiden seinämät jäykistyvät toiminnallisten ja rakenteellisten muutosten seurauksena, ja ikääntyneillä ihmisillä tämä yleensä nostaa systolista verenpainetta (Grundy ym. 2004; Pelttari 2023). Pienempi luku (diastolinen eli alapaine) ilmoittaa valtimon sisällä olevan paineen sydämen lepovaiheen aikana (Pelttari 2023). Ikääntyessä diastolisella verenpaineella on tapana laskea (Kantola 2009). Alle 70 mmHg diastolinen verenpaine voi ennustaa sairastumista sydän- ja verisuonisairauksiin. Lineaarista yhteyttä matalan diastolisen verenpaineen yhteydestä sydän- ja verisuonisairausriskiin on kuitenkin vaikea todentaa tulkintaa häiritsevien sekoittavien tekijöiden, kuten ympäristötekijöiden ja elintapojen takia (Arvanitis ym. 2020; Vidal-Petiot ym. 2016).

Verenpainetta nostavat elintavat, ikääntyminen ja geneettinen taipumus (Pelttari 2023). Mitä iäkkäämpiä henkilöitä tarkastellaan, sitä yleisempää korkean verenpaineen esiintyvyys on. Naisilla verenpaine vaikuttaa nousevan ikääntymisen seurauksena nopeammin miehiin verrattuna (Ji ym. 2020). Korkea verenpaine on yksi tärkeimmistä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä (Lawes ym. 2008).

## **2.2 Metabolinen oireyhtymä, sydän- ja verisuonisairaudet ja tyyppin 2 diabetes**

Metabolinen oireyhtymä ennustaa hyvin sydänterveyttä, sillä kaikki metabolisen oireyhtymän osatekijät ovat sydän- ja verisuonisairauksien itsenäisiä riskitekijöitä (Lakka ym. 2002; Mustajoki 2021; Tune ym. 2017). On todettu, että metabolinen oireyhtymä selittää jopa 25 % uusista sydän- ja verisuonisairauksista (Grundy ym. 2004). Metabolinen oireyhtymä voi kaksinkertaistaa riskin sairastua sepelvaltimotautiin, ja samanlaisia yhteyksiä on löydetty myös iskeemisen aivohalvauksen kanssa (McNeill ym. 2005). Aineenvaihduntaterveyden heikentyessä sydän- ja verisuonisairauksien riski voi kasvaa 1,4-kertaiseksi verrattuna heihin, joiden aineenvaihduntaterveys on normaali. Kehonpaino ole yhteydessä riskin kasvuun (Zhang

ym. 2023). Kehonpainolla on kuitenkin roolinsa, kun arvioidaan aineenvaihduntaterveyden yhteyttä riskiin sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin. Sydän- ja verisuonisairauksien riski väheni 30 %, kun normaalipainoisen henkilön aineenvaihduntaterveys palautui heikentyneestä normaaliksi (Zhang ym. 2023).

Tyypin 2 diabetes on yleinen sairaus, joka varsinkin hoitamattomana voi vaikuttaa voimakkaasti toimintakykyyn. Suomessa tyypin 2 diabetesta sairastaa noin 400 000 ihmistä (Diabetesliitto 2021). Huomattavaa on, että arvioiden mukaan 50 000–100 000 ihmistä sairastaa tyypin 2 diabetesta tietämättään (Diabetesliitto 2021). Jos metabolinen terveys heikkenee, riski sairastua tyypin 2 diabetekseen voi nousta jopa 2,8-kertaiseksi (Zhang ym. 2023). Ylipaino on usein yhteinen tekijä sydän- ja verisuonisairauksien sekä tyypin 2 diabeteksen riskin kasvuun. Tyypin 2 diabetesta sairastavista jopa 85 % on ylipainoisia ja 80 % sairastaa tyypin 2 diabeteksen lisäksi myös metabolistia oireyhtymää (Eberhardt ym. 2005; Isomaa ym. 2001). Normaalipainoon laihtuminen voi suojata tyypin 2 diabetekselta varsinkin, jos verensokeri on jo koholla (Mustajoki 2021; Zhang ym. 2023). Henkilöillä, joilla on diagnosoitu sekä tyypin 2 diabetes että metabolinen oireyhtymä, on suurempi riski sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin verrattuna niihin henkilöihin, jotka sairastavat vain tyypin 2 diabetesta (Isomaa ym. 2001). Sydän- ja verisuonisairaudet aiheuttavatkin suurimmat tyypin 2 diabeteksen lisäsairauksiin liittyvistä terveydenhuollon kustannuksista (Kurkela ym. 2022).

### 3 VAIHDEVUODET

Vaihdevuosien aikana munasarjojen toiminta hiipuu ja loppuu lopulta kokonaan (Tiitinen 2022). Estrogeenin määrä elimistössä laskee, ja follikkeliä stimuloivan hormonin (FSH) sekä luteinisoivan hormonin määrät kasvavat (Eerola 2022; Tiitinen 2022). Vaihdevuosien aikana nainen saa viimeiset kuukautiset (menopaussi), ja lisääntymiskykyinen aika päättyy. Vaihdevuosien alkamisen ja menopaussin ajankohtaan vaikuttavat esimerkiksi rotu, kulttuuri, maantieteellinen alue, sosioekonominen asema sekä elintavat (Soules ym. 2001). Vaikka vaihdevuodet voidaan teoreettisesti ja laboratoriotestein määrittellä melko tarkasti, yksilöllisellä tasolla voi esiintyä suuria vaihteluita hormonaalisissa ja fysiologisissa muutoksissa sekä estrogeenin tuotannon loppumisesta johtuvassa oirekuvassa (El Khoudary ja Nasr 2022).

#### 3.1 Vaihdevuosivaiheet

Tutkimuskirjallisuudessa vaihdevuosivaiheet luokitellaan STRAW+10 (Stages of reproductive aging) ohjeistuksen mukaan (Harlow ym. 2012). STRAW+10-luokittelu perustuu kuukautiskierron säännöllisyyteen, veren FSH-hormonin pitoisuuteen, sekä vaihdevuosioireiden esiintymiseen (Harlow ym. 2012). Vaihdevuodet voidaan karkeasti jakaa pre-, peri-, ja postmenopaussivaiheisiin.

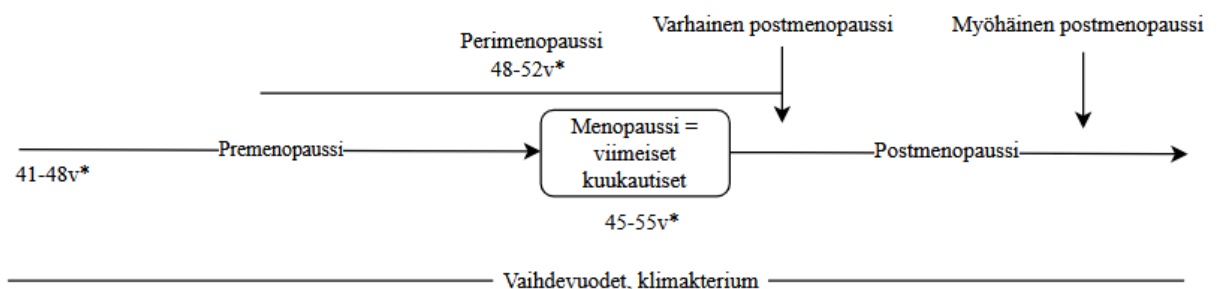
Premenopaussi (esivaihdevuodet) kuvaa aikaa ennen menopaussia. Sen aikana kuukautiskierto muuttuu usein epäsäännölliseksi (Tiitinen 2023b). Hormonimuutoksia voi jo olla, mutta ne eivät aiheuta kliinisiä oireita. Premenopaussi alkaa keskimäärin 41–48-vuotiaana (Harlow ym. 2012; Tiitinen 2023b).

Perimenopaussi kuvaa aikaa menopaussin ympärillä. Perimenopaussi katsotaan alkaneeksi, kun kuukautiskierton pituus muuttuu merkittävästi (yli 7 vrk) verrattuna aiempaan säännölliseen kuukautiskierton ja päättyy, kun viimeisistä kuukautisista on kulunut 12 kuukautta (Harlow ym. 2012; Tiitinen 2008). Perimenopaussi voi alkaa useita vuosia ennen menopaussia, ja sen kesto vaihtelee yksilöllisesti (Harlow ym. 2012). Perimenopaussin aikana estrogeenin ja FSH-hormonien määrät elimistössä vaihtelevat, ja kliinisiä oireita voi alkaa esiintyä (Harlow ym. 2012; Turunen & Lyytinen 2014). Vaihdevuosioireet voivat olla vasomotorisia (kuumat aallot, yöhikoilu), unihäiriöitä, seksuaalisia, gynekologisia ja tukielinoreita (Thurston 2018). Oireet

voivat jatkua muutamasta vuodesta useisiin vuosiin, ja ne voivat heikentää naisen elämänlaatua ja toimintakykyä (Tiitinen 2008).

Menopaussi tapahtuu keskimäärin 51-vuotiaana, ja sen vaihteluväli suomalaisilla naisilla on 45–55 vuotta (Polo 2015; Tiitinen 2022; WHO 2022). Menopaussi määritellään tapahtuneeksi, kun viimeisistä kuukautista on kulunut 12 kuukautta (Harlow ym. 2012; Turunen ja Lyytinen 2014). Kun seerumin FSH-taso ylittää 40 IU/l, menopaussin katsotaan tapahtuneeksi (Eerola 2022; Tiitinen 2022). Aikaisemmin FSH:n menopaussia kuvaava rajataso oli 30 IU/l (Polo 2015).

Luonnollisen estrogeenin erittyminen munasarjoista lakkaa vähitellen kokonaan, mikä johtaa menopaussiin. Menopaussin jälkeistä aikaa kutsutaan postmenopaussiksi (Harlow ym. 2012). Vaihdevuosisoireita voi esiintyä vielä menopaussin jälkeen, mutta hormonitoiminnan tasaantuessa oireet yleensä helpottavat (Tiitinen 2023a). Vaihdevuosisivaiheet on kuvattu kuvassa 1.



KUVA 1. Vaihdevuosisivaiheet. \*vaiheen alkamisen vaihteluväli

### 3.2 Vaihdevuosien yhteys metabolisen oireyhtymän osatekijöihin

Aineenvaihduntaterveydessä tapahtuu muutoksia sekä ikääntymisen, että vaihdevuosien etenemisen aikana. Onkin kiistelty, johtuuko sydän- ja verisuonisairauksiin ja tyypin 2 diabetekseen sairastumisen riskin kasvu kronologisesta ikääntymisestä vai vaihdevuosien etenemisestä (El Khoudary ja Nasr 2022; Bittner 2009). Useat poikkileikkaustutkimukset kuitenkin tukevat käsitystä siitä, että vaihdevuodet ovat yhteydessä aineenvaihduntaterveyden heikkenemiseen.

*Verenrasvat.* Postmenopausaalisten naisten kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli ja triglyseriditasot on todettu olevan korkeammalla tasolla verrattuna premenopausaalsiin naisiin (Christakis ym. 2020; Inaraja ym. 2020). Poikkileikkaustutkimuksen haasteena kuitenkin on syy-seuraussuhteiden tulkinnat; postmenopausaaliset naiset ovat usein vanhempia kuin premenopausaaliset naiset. Vaikka metabolisen oireyhtymän osatekijöiden tasot olivat heikommat postmenopausiryhmässä verrattuna premenopausiryhmään, vain LDL-kolesterolin pitoisuuden nousu oli tilastollisesti erittäin merkitsevä, kun mallissa huomioitiin tutkittavien ikä (Christakis ym. 2020). Sama ilmiö toistui HDL-kolesterolin pitoisuuksissa. HDL-kolesteroliarvot olivat merkitsevästi matalampia premenopausiryhmässä postmenopausiryhmään verrattuna, mutta merkitsevyys hävisi, kun ikä huomioitiin (Christakis ym. 2020). HDL-kolesterolin kohdalla vaihdevuosien aikaisen vaihtelun yhteydet parempaan sydänterveeseen ovat ristiriitaisia. Vaikka korkeampi HDL-kolesteroli indikoi yleensä parempaa sydänterveyttä, on mahdollista, että HDL-kolesterolin toiminta muuttuu vaihdevuosien seurauksena, ja sen sydänterveyttä edistävät vaikutukset heikkenevät (El Khoudary ym. 2021; Karppinen ym. 2022).

Parhaiten ikääntymisen ja vaihdevuosien etenemisen vaikutuksia voidaan selvittää pitkittäistutkimuksen keinoin. Amerikkalaisessa Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) -pitkittäistutkimuksessa onkin osoitettu, että vaihdevuodet ovat yhteydessä lipidien ja lipoproteiinien muutokseen iästä riippumatta (El Khoudary ja Nasr 2022). Vaihdevuosien aikaisten hormonaalisten muutosten yhteydestä aineenvaihduntaterveyden heikkenemiseen on saatu todisteita myös Karppisen ym. (2022) metaboliitteja tutkivassa pitkittäistutkimuksessa. Veren rasva-arvojen ja kolesteroliainien aineenvaihduntaterveyttä heikentävän muutoksen on myös huomattu kiihtyvän menopausin jälkeen (Karppinen ym. 2022; Derby ym. 2009).

*Verensokeri.* Christakis ja kumppaneiden (2020) poikkileikkaustutkimuksessa menopausaalisilla naisilla oli todennäköisemmin heikentynyt glukoosinsietokyky, kun heitä verrattiin premenopausaalsiin naisiin. Veren paastosokeriarvo ei Karppisen ym. (2022) pitkittäistutkimuksessa noussut vaihdevuosien aikana, mutta he totesivat kohonneita arvoja insuliiniherkkyyden heikkenemiseen liittyvissä merkkiaineissa. Keski-ikäisiä ihmisiä 22 vuotta seuranneen tutkimuksen mukaan diabeteksen ilmaantuminen nousi 8 %:sta 27 %:iin, ja muutos oli samanlaista sekä miehillä että naisilla (Saramies ym. 2021). Tämän pitkittäistutkimuksen mukaan siis ikä selittäisi vaihdevuosia paremmin diabeteksen ilmaantumisen kasvua.

Erityisesti normaalia aikaisemmin alkaneet vaihdevuodet kuitenkin lisäävät riskiä sairastua tyypin 2 diabetekseen (Mishra ym. 2022; Xing ym. 2022). Alle 35-vuotiaana tapahtunut menopaussi aiheutti 30 % suuremman riskin sairastua tyypin 2 diabetekseen verrattuna keskimääräiseen menopaussin ajankohtaan (Mishra ym. 2022). Vaihdevuosien aikainen kehon rasvaisuuden ja veren glukoosipitoisuuden nousu edistävät myös sairastumista tyypin 2 diabetekseen (Clayton ym. 2022). Verensokeripitoisuuden nousuun ajan myötä näyttää siis tutkimuksen mukaan vaikuttavan kronologinen ikä, vaihdevuosien aikaiset hormonimuutokset ja ylipaino.

*Vyötärön ympäryys.* Vaihdevuosien on todettu olevan yhteydessä kehonkoostumuksen muutokseen (Greendale ym. 2019; El Khoudary & Nasr, 2022; Juppi ym. 2022). Vaihdevuosien aikana estrogeenin vyötärölihavuudelta suojaava vaikutus häviää, ja viskeraalisen rasvan määrä elimistössä lisääntyy (Clayton ym. 2022; Farahmand ym. 2021; Juppi ym. 2022). Kun metabolisesti aktiivisemmän viskeraalisen rasvan määrä lisääntyy, riski sydän- ja verisuonisairauksiin, tyypin 2 diabetekseen, verenpaineen kohoamiseen, sekä metaboliseen oireyhtymään kasvaa (Juppi ym. 2022; Savolainen-Peltonen 2018). Kun metabolisen oireyhtymän kriteerinä käytettiin matalampaa vyötärön ympäryyttä (alle 80 cm), menopaussi oli yhteydessä kohonneeseen riskiin sairastua metaboliseen oireyhtymään (Christakis ym. 2020). Ikääntyviä miehiä ja naisia tutkinut ryhmä havaitsi, että 22 vuoden seuranta-ajan aikana kehonpaino tai BMI eivät juurikaan kasvaneet, mutta vyötärön ympäryydessä tapahtui tilastollisesti merkitsevä muutos (Saramies ym. 2021). Tutkijaryhmä arvioi, että biologinen ikääntyminen eikä niinkään lihavuuden lisääntyminen lisää tyypin 2 diabeteksen ilmaantumista, vaikka vyötärön ympäryyden kasvua esiintyikin (Saramies ym. 2021).

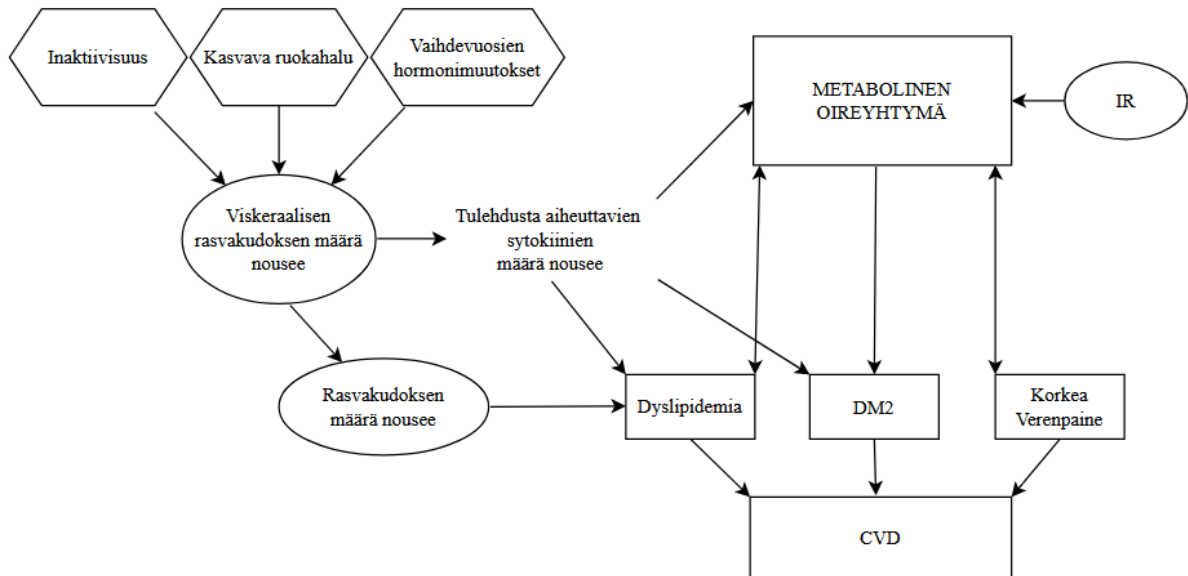
*Verenpaine.* Vaihdevuosien aiheuttamasta riskistä verenpaineen kohoamiseen kiistellään (Coylewright ym. 2008). Korkean verenpaineen todennäköisyys kuitenkin kasvaa merkittävästi, jos vaihdevuodet alkavat aikaisin (Mishra ym. 2022; Samargandy ym. 2022). Vaihdevuosivaiheiden ei ole todettu olevan yhteydessä valtimoiden jäykistymiseen, mutta jäykistyminen näyttää kiihtyvän 8–10 vuotta menopaussin jälkeen (O’neill ym. 2024). On myös esitetty, että vaihdevuosien hormonimuutokset vaikuttavat verenpaineen nousuun vain osalla naisista (Samargandy ym. 2022).

Kaikkiaan on kuitenkin todettu, että sydän- ja verisuonisairausriski kasvaa ikääntyessä ja vaihdevuosien edetessä. Esimerkiksi Aittokallio ym. (2023) tutkivat verisuoniin liittyviä



vaurioita vaihdevuosi-ikäisillä naisilla 10 vuoden pitkäaikaistutkimuksessa, jossa sydän- ja verisuonisairausriski kasvoi kaikilla mittareilla seurannan aikana. Tutkimus vahvisti myös aiempia käsityksiä siitä, että korkea verenpaine, ylipaino ja heikentynyt glukoosinsietokyky nostavat riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin.

Vaihdevuodet ovat monimuotoinen ja yksilöllinen ilmiö. Vaihdevuodet eroavat toisistaan sekä hormonaalisten että fysiologisten muutosten osalta. Myös hormonimuutosten aiheuttama oirekuva vaihtelee (Bittner 2009; El Khoudary ja Nasr 2022). Sekä vaihdevuosien alkamisajankohta että menopaussin ajankohta ovat yksilöllisiä. Myös ulkoiset tekijät kuten munasarjojen enneaikainen kirurginen poistaminen johtaa vaihdevuosien alkamiseen. Tämän yksilöllisen vaihdevuosiin liittyvän vaihtelun vuoksi pitkäaikaistutkimus voi olla paras metodi erottamaan iän ja vaihdevuosien aikaisten hormonimuutosten vaikutusta aineenvaihduntaterveyteen. On selvää, että menopausi-ikäisten naisten aineenvaihduntaterveydestä kertovat markerit muuttuvat aineenvaihduntaterveyttä heikentävään suuntaan, mutta epäselväksi jää, mikä muutoksista on seurausta vaihdevuosien aikaisista hormonimuutoksista, ja mikä taas on ikääntymisen yhteys näihin muutoksiin (Bittner 2009; El Khoudary ja Nasr 2022). Menopaussin yksilöllisesti ajoittuva ajankohta on noussut tärkeäksi tekijäksi, kun arvioidaan hormonimuutosten aiheuttamia aineenvaihduntamuutoksia (Bittner, 2009; Mishra ym. 2022; Samargandy ym. 2022; Xing ym. 2022). Sydän- ja verisuonisairauksiin sairastuminen on eri tekijöiden toisiinsa liittyvä monimutkainen verkosto. Verkostossa elintapatekijät ja fysiologisen vanhenemisen ilmiöt kietoutuvat yhteen vaikuttaen toinen toisiinsa nostaen eri mekanismien kautta riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin. Näitä tekijöitä on kuvailtu kuvassa 2.



KUVA 2. Sydän- ja verisuonisairauksien riskiin vaikuttavia tekijöitä. IR, insuliiniresistenssi; DM2, tyypin 2 diabetes; CVD, sydän- ja verisuonisairaudet. (Mukailtu Kassi ym. 2011).

## 4 HORMONIHOITO

Munasarjojen estrogeenin tuotannon väheneminen elimistössä vaikuttaa kokonaisvaltaisesti naisen terveyteen. Naiset voivat kokea muutoksen aikana elämänlaatua heikentäviä vasomotorisia oireita, kuten kuumia aaltoja, hikoilua ja univaikeuksia (Thurston 2018; Tiitinen 2008, Turunen & Lyytinen 2014). Vaihdevuosisoireiden vaikutukset naisten toimintakykyyn on tiedostettu valtakunnallisella tasolla, sillä kirjaus vaihdevuosisoireiden tunnistamisesta ja niiden asianmukaisesta hoitamisesta on kirjattu uusimman hallitusohjelman työkyvystä huolehtiminen ja työssä jaksamisen -otsikon alle (Valtioneuvosto 2023).

Vaihdevuosisoireita voidaan helpottaa hormonihoidon avulla (Savolainen-Peltonen 2018; Tiitinen 2023a). Hormonihoidon aikana elimistön estrogeenitasot pysyvät premenopausaalisella tasolla, ja FSH-tasot eivät nouse kuten luonnollisten vaihdevuosien aikana tapahtuu. Hormonihoidolla tiedetään tutkimusten mukaan olevan vaikutuksia myös metabolisen oireyhtymän osatekijöihin. Hormonihoidon vaikutusten tutkiminen metabolisen oireyhtymän osatekijöihin on tärkeää, sillä viimeisen puolen vuoden aikana systeemistä hormonihoidtoa oli Luodon ym. (2011) Naisten terveys keski-ikässä -tutkimuksen mukaan käyttänyt 18 % naisista. Saman tutkimuksen mukaan 45 % yli 60-vuotiaista naisista oli joskus käyttänyt systeemisesti vaikuttavia vaihdevuosilääkkeitä.

### 4.1 Hormonihoidon tyypit

Amerikassa eristettiin 1940-luvulla konjugoitu estrogeeni (CEE) tiineen hevostamman virtsasta (Mikkola & Tikkanen 2003). Hormonihoitojen alkutaipaleella CEE oli ainoa hoidossa käytetty hormoni, mutta epidemiologisissa tutkimuksissa hoidon seurauksena todettiin kohonnut kohtusyöpäriski (McDonald ym. 1977). Tämän huomion ansiosta CEE-hoitoon lisättiin kohdun limakalvon liikakasvulta eli hyperplasiaalta suojaava progestiinihormonivalmiste, ja syntyi yhdistelmähoito (Heikinheimo & Kaaja 2022).

Systeemisesti vaikuttavat estrogeenivalmisteet voidaan annostella oraalisesti tablettina, tai transdermaalisesti geelinä, laastarina tai sumutteena (Tiitinen 2022b; Turunen & Lyytinen 2014). Urogenitaalialueen oireita, kuten kuivuutta ja kutinaa voidaan lievittää paikallisesti vaikuttavalla estrogeenivalmisteella (Tiitinen & Kero 2020). Ne sisältävät vain vähän estrogeeniä, eivätkä siksi helpota vasomotorisia oireita. Paikallisesti vaikuttavia

estrogeenivalmisteita saa apteekista ilman reseptiä puikkoina, voiteina ja renkaina (Tiitinen 2020). Paikallinen estrogeenihoito ei tarvitse progestiinia, vaikka kohtu olisikin tallella (Tiitinen 2020).

Progestiini- ja estrogeenivalmisteet voidaan jakaa kahteen ryhmään. Nämä ryhmät ovat progesteronista kehitetty 17-hydroksiprogestiini ja testosteronista syntetisoitu 19-norprogestiini (Heikinheimo 2005). Suomessa yhdistelmähoidon progestiininä käytetään 17-hydroksiprogestiineista medroksiprogesteroniasetaattia (MPA) ja 19-norprogestiini-ryhmästä noretisteroniasetaattia (NETA) ja levonorgestreeliä (Heikinheimo 2005). Progestiini voidaan annostella suoraan kohtuun kierukan avulla, oraalisesti jatkuvana tai syklisesti annosteltuna tablettina, tai vaihtoehtoisesti ihon kautta yhdistelmälaastarina, jossa mukana on myös estrogeeni (Turunen & Lyytinen 2014).

CEE-tyyppisellä estrogeenivalmisteella yhdistettynä MPA-progestiinin jatkuvaan yhdistelmäkäyttöön on suoritettu useita epidemiologisia tutkimuksia, kuten Heart and Estrogen/progestin replacement study, HERSI ja HERSII sekä Women's health initiative (Grady ym. 1998; WHI 1998). Näiden tutkimusten tulosten yleistettävyyttä toisen tyyppisillä valmisteilla toteutettuun hormonihoitoon on harkittava tarkkaan, sillä erilaiset valmisteet voivat vaikuttaa elimistössä eri tavoin. Suomessa hormonihoitoon estrogeenivalmisteena käytetään 17 $\beta$ -estradiolia (E2), joka on rakenteeltaan luonnon omien estrogeenien kaltainen ja poikkeaa CEE-estrogeenin rakenteesta (Heikinheimo & Kaaja 2022).

#### **4.2 Hormonihoitoon yhteys metabolisen oireyhtymän osatekijöihin**

*Verenrasvat.* Godsländ (2001) keräsi katsauksen materiaaliksi kaikki toteutetut tutkimukset hormonihoitoon yhteydestä rasva-arvoihin. Katsauksessa tarkasteltiin sekä CEE-tyyppistä estrogeeniä että E2:sta. Hormonihoitoon yhteys lipidiaineenvaihduntaan ei ole yksiselitteinen. Merkitystä on esimerkiksi sillä, onko hoidossa käytetty ainoastaan estrogeeniä vai onko mukana myös progestiini, mikä valmiste on käytössä, millä tavoin hormonit annostellaan ja mikä on käytettävä annoskoko. Tutkimuksen meta-analyysissä todettiin kuitenkin, että pääsääntöisesti hormonihoito alentaa kokonais- ja LDL-kolesterolia ja nostaa HDL-kolesterolia. Triglyseridiarvo nousi, jos estrogeeni annosteltiin oraalisesti, ja laski, mikäli estrogeeni annosteltiin ihon kautta. Karppisen ym. (2022) metabolomiikkatutkimuksessa hormonihoito oli yhteydessä kohonneeseen suurentuneiden HDL-partikkeleiden määrään ja

vähentyneeseen pienten ja keskisuurten LDL-partikkeleiden pitoisuuteen. Tämä tarkoittaa, että vaikka hormonihoito voi kliinisesti arvioituna nostaa HDL-kolesterolia ja laskea LDL-kolesterolia, se voi vaikuttaa niiden toiminnallisuuteen, mikä taas voi vaikuttaa aineenvaihduntaterveyteen. Metabolomiikan avulla voidaan siis mahdollisesti saada tarkempaa tietoa hormonihoiton yhteydestä verenrasvoihin verrattuna kliinisesti mitattuihin arvoihin.

*Verensokeri.* Keskivartaloon kertyy vaihdevuosien aikana rasvakudosta, joka aiheuttaa insuliiniherkkyyden heikkenemistä ja insuliiniresistenssiä (Juppi ym. 2022; Mauvais-Jarvis ym. 2017). Hormonihoidolla on vähentävä vaikutus keskivartaloon kerääntyvän rasvan määrään, ja voi siksi laskea riskiä sairastua tyyppin 2 diabetekseen (Mauvais-Jarvis ym. 2017). Hormonihoito voi parantaa haiman  $\beta$ -solujen insuliinin eritystä sekä edistää glukoositehokkuutta ja insuliiniherkkyyttä (Mauvais-Jarvis ym. 2017). Ferraran ym. (2003) tutkimuksessa 25 000 diabetesta sairastavan naisen keskuudessa hormonihoiton käyttäjillä oli matalampi pitkäaikaissokeri, mutta toisaalta tutkittavat olivat myös nuorempia, kouluttautuneempia ja liikkuvat enemmän. Useat tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että hormonihoiton käyttö vähentää diabeteksen ilmaantumista postmenopausaalisilla naisilla (Mauvais-Jarvis ym. 2017; Pentti ym. 2009; Salpeter ym. 2006). Joissakin tutkimuksissa on havaittu, että hormonihoiton suotuisat vaikutukset sokeriaineenvaihdunnalle ovat tehokkaammat, kun hoidon aloitusajankohta sijoittuu lähelle menopaussia (Pereira ym. 2015).

*Vyötärönympäryys.* Hormonihoiton vaikutukset kehonkoostumukseen vaihtelevat. Joissakin pitkittäistutkimuksissa hormonihoito ei näytä vaikuttavan tutkittavan painoindeksiin (Black ym. 2020; Lara ym. 2010), mutta poikkileikkaustutkimuksessa on löydetty hormonihoiton yhteys matalampaan painoindeksiin (Papadakis ym. 2018). Hormonihoito näyttää pienentävän vyötärönympäryksen mittaa ja viskeraalisen rasvan määrää (Black 2020; Papadakis ym. 2018; Salpeter ym. 2006). Mattick ym. (2022) selvittivät vaihdevuosien aiheuttamien hormonimuutosten vaikutusta kehon rasvaisuuteen viiden vuoden seurannan aikana. Tutkimuksessa hormonihoiton lopettaneiden ryhmässä FSH-tasot nousivat voimakkaimmin, mikä adjustoiduissa malleissa oli yhteydessä kehon kokonaisrasvan ja -massan määrään, sekä ihonalaisen rasvakudoksen prosenttiosuuden kasvuun. Papadakis ym. (2018) tutkimuksessa kehon viskeraalisen rasvamassan määrä, painoindeksi ja keskivartalon rasvan määrä oli korkeampi niillä, jotka eivät olleen koskaan käyttäneet hormonihoitoa verrattuna aktiivisesti hormonihoitoa käyttäviin. Näyttääkin siis siltä, että hormonihoito voi rasvan kokonaismäärän sijasta pikemminkin vaikuttaa sen jakaantumiseen elimistössä.

*Verenpaine.* Sekä Madikan ym. (2021) 50 000 naisen että Kalengan ym. (2023) 100 000 naisen seuranta tutkimuksessa todettiin, että oraalisesti annosteltu hormonihoito nosti korkean verenpaineen riskiä. Yhteys verenpaineen riskin kohoamiselle oli voimakkaampi alle 70-vuotiailla sekä niillä, jotka olivat käyttäneet estrogeenihoitoa pitkään suurina annoksina (Kalenga ym. 2023). CEE nosti tutkimuksissa korkean verenpaineen riskiä E2:sta enemmän (Kalenga ym. 2023). Toisaalta 12 kuukauden seurannan aikana E2 yhdistelmähoitoa käyttävillä ei havaittu kliinisesti merkitsevää verenpaineen nousua (Black ym. 2020). Pienin riski verenpaineen kohoamiselle vaikuttaa syntyvän, kun E2 hormonihoito annostellaan ihon kautta tai vaginaalisesti, määrä on pieni, ja sitä käytetään mahdollisimman lyhyen aikaa (Kalenga ym. 2023).

Aiempi tieto hormonihoiton yhteyksistä sydänterveyteen tulevat suurista pitkittäistutkimuksista, joissa käytettävä estrogeenivalmiste on ollut CEE. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (1998 ja 2002) -tutkimus (Grady ym. 1998) jatko-osineen osoitti, että hormonihoitosta ei ollut hyötyjä sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyssä. Kontrolloidussa HERS-tutkimuksessa CEE-MPA yhdistelmähoitoa annettiin sepelvaltimotaudin sekundaaripreventiotarkoituksessa. Interventoryhmässä sydäntapahtumat lisääntyivät ensimmäisen vuoden aikana, mutta vähenivät seuranta-ajan lopulla. Women's Health Initiative (WHI 2002) tutkimus vahvisti edellisen tutkimuksen tulokset, sillä hormonihoiton aikana haittoja esiintyi enemmän kuin saavutettuja hyötyjä. Toisaalta taas Hodis ja Mack (2014) totesivat artikkelissaan, että useat tutkimukset vuosikymmenien aikana osoittavat hormonihoiton vähentävän sydän- ja verisuonisairausriskiä sekä kokonaiskuolleisuutta varhaisessa postmenopausvaiheessa olevilla naisilla.

Suomessa käytössä on E2 estrogeeni, ja aiempaa tutkimustietoa hormonihoiton vaikutuksista aineenvaihduntaterveyteen onkin syytä täydentää. Suomessa tehdyn rekisteriaineistotutkimuksen mukaan E2 hormonihoito näyttää merkittävästi vähentävän riskiä kuolla sepelvaltimotautiin (Mikkola ym. 2015). Myös Aittokallio ym. (2023) havaitsivat verisuonten toiminnan paranemista hormonihoitoa käyttävillä naisilla. Estrogeeneilla on lukuisia sekä välillisiä että suoria vaikutuksia verisuoniston kuntoon, ja ennen hoidon aloitusta on otettava huomioon olemassa olevat sydän- ja verisuonisairaudet. Estrogeeni voi vaikuttaa eri tavoin verisuonien toimintaan riippuen siitä, missä vaiheessa olemassa oleva ateroskleroosisairaus on (Gregersen ym. 2019; Mendelsohn & Karas 1999). Vaikka

hormonihoito vähentää sydäntapahtumia, jos se aloitetaan alle kymmenen vuotta menopaussin jälkeen, hoitoa ei suositella pelkästään sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyyn (Turunen & Lyytinen 2014).

Tärkeimpiä hormonihoiton vasta-aiheita ovat jo sairastettu rintasyöpä, syvä laskimotukos tai keuhkoveritulppa (Tiitinen 2023a). Jos taustalla on verenpainetauti, aivoinfarkti, sydänsairaus tai maksasairaus, on hoidon aloituksen harkinta tehtävä erityisen huolellisesti (Tiitinen 2023a). Lähtökohtana on, että hoito aloitetaan pienimmällä mahdollisella annoksella, alle 60-vuotiaana ja enintään 10 vuotta menopaussista (Hodis ja Mack 2014). Hoito on myös hyvä lopettaa, kun oireet helpottavat.

Hormonihoiton yhteys sydän ja verisuonisairausriskiin on ristiriitainen, ja hormonihoito tulee räätälöidä aina yksilölliset tarpeet huomioiden. Vaikuttaa siltä, että vasomotoriset oireet, yleinen terveydentila, olemassa olevat sairaudet, hormonihoiton tyyppi, aloittamisajankohta suhteessa ikään ja menopaussiin, annostelutapa ja hoidon kesto ovat yhteydessä sen vaikutuksiin metabolisen oireyhtymän osatekijöihin sekä sydän- ja verisuonisairausriskiin, ja määrittelevät hoidosta aiheutuvien hyötyjen ja haittojen suhdetta (Gregersen ym. 2019; Kalenga ym. 2023 Madika ym. 2021, Pereira ym. 2015; Prentice ym. 2021; Thurston ym. 2008, 2017). Hormonihoiton lyhyen, ja pitkän aikavälin vaikutusten tutkiminen on tärkeää, jotta hoito voidaan toteuttaa yksilölliset tarpeet huomioiden sydänterveyttä tukevalla tavalla.

## 5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, eroavatko hormonihoitettujen ja luonnollisten vaihdevuosien aikana tapahtuneet metabolisen oireyhtymän osatekijöiden muutokset toisistaan. Metabolisen oireyhtymän osatekijöiden (HDL-kolesteroli, triglyseridit, veren paastosokeri (glukoosi), vyötärön ympärys, verenpaine) lisäksi tutkittaviin muuttujiin on kirjallisuuteen perustuen lisätty kokonaiskolesteroli ja LDL-kolesteroli. Tässä tutkimuksessa verenpaine käsitellään erikseen systolisena ja diastolisena verenpaineena. Tutkimuksen tarkoituksena on lisätä tietoa vaihdevuosien ja hormonihoiton vaikutuksista naisten metaboliseen terveyteen. Tutkimus etsii vastausta kysymykseen:

Eroavatko hormonihoitettujen ja luonnollisten vaihdevuosien aikana tapahtuneet metabolisen oireyhtymän osatekijöiden muutokset toisistaan?



## 6 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksen aineistona käytettiin Jyväskylän yliopiston Gerontologian tutkimuskeskuksen ja liikuntatieteellisen tiedekunnan Estrogeeni, vaihdevuodet ja toimintakyky (ERMA)-tutkimuksen aineistoa ja siihen pohjautuvaa Estrogeeni, mikro-RNA:t ja metabolisten toimintahäiriöiden riski (EsmiRs) -aineistoa. ERMA-tutkimuksen tavoite oli selvittää, miten vaihdevuosiin liittyvät erot ja muutokset estrogeenin määrässä vaikuttavat 47–55-vuotiaiden naisten kehonkoostumukseen, lihasten suorituskykyyn ja psyykkiseen hyvinvointiin. EsmiRs-tutkimuksen tarkoitus on selvittää menopausiin liittyvien negatiivisten terveysvaikutusten taustalla olevia biologisia mekanismeja.

### 6.1 Tutkittavat ja tutkimusasetelma

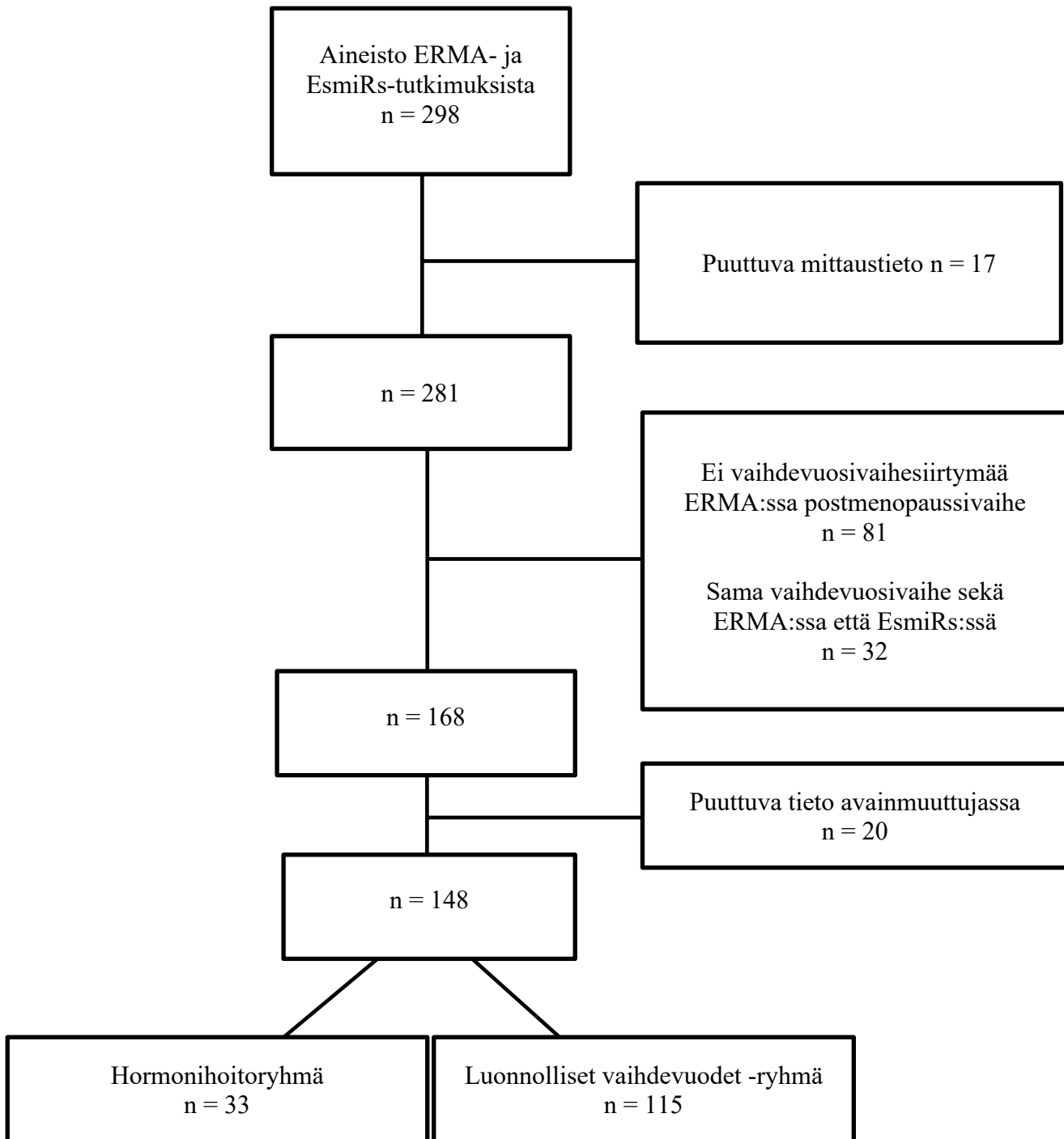
Alkuperäiseen ERMA-tutkimukseen poimittiin väestörekisterikeskuksen asukasrekisteristä satunnaisotannalla 6878 (82 %) Jyväskylän ja sen naapurikuntien 47–55-vuotiasta naista vuosina 2014–2015. Kutsutuista 3229 vastasi, ja heistä 165 ei halunnut osallistua tutkimukseen. Kutsutuista 3064 palautti esitietokyselyn ja myönteisen suostumuksen osallistua ensimmäiseen tutkimusvaiheeseen. Vastanneista 445 kieltäytyi muista tutkimusvaiheista, ja 992 suljettiin pois tutkimuksesta. ERMA-tutkimuksen poissulkukriteereinä olivat munasarjojen toimintaan liittyvät sairaudet ja lääkitykset, molempien munasarjojen poistoleikkaus, krooninen ja lääkitty lihassairaus, estrogeeniä sisältävän ehkäisyvalmisteen tai hormonikorvaushoidon käyttö, raskaus, imetys, tuki- ja liikuntaelinsairaus, joka vaikuttaa merkittävästi fyysiseen toimintakykyyn ja yli 35 kg/m<sup>2</sup> painoindeksi (Kovanen ym. 2018). Muita poissulkukriteereitä olivat insuliinihoitoinen diabetes, suolistosairaus, astma tai jatkuva kortisonilääkitys, vakava mielenterveyden häiriö, tulehduksellinen reuma tai sytotoksinen lääkitys, jatkuva tulehduskipulääkkeiden käyttö, alle 5 vuotta sitten sairastettu syöpä, nykyinen sytotoksinen hoito tai estrogeenisuppressorilääkitys (Kovanen ym. 2018).

Menopausivaiheen määrittämiseen kutsuttiin 1627 naista. Mittauksiin osallistuneet 1393 naista jaettiin veren hormonipitoisuuksien ja kuukautispäiväkirjan perusteella premenopausi-, aikainen perimenopausi-, myöhäinen perimenopausi- ja postmenopausiryhmiin. ERMA-tutkimukseen kuului laaja kyselytutkimus, terveystarkastus verikokeineen, kehonkoostumusmittauksia, suoritus- ja toimintakykymittauksia ja kognitiomittauksia (Kovanen ym. 2018).

EsmiRs-tutkimus aloitettiin syksyllä 2018. Tutkimukseen kutsuttiin kaikki ne 811 naista, jotka ERMA-tutkimuksen aikana olivat antaneet kirjallisen suostumuksen lähestyä heitä uusiin aineistonkeruisiin liittyen (Hyvärinen ym. 2021). EsmiRs-kyselytutkimuksen osallistui 494 tutkittavaa (Hyvärinen ym. 2021). Tutkittavista naisista 56 suljettiin pois, 25 ei antanut suostumusta, ja 16 ei halunnut osallistua fysiologisiin mittauksiin. Poissulkukriteereinä EsmiRs-tutkimuksessa oli yli 7 vuotta itseilmoitetusta menopaussista, insuliinihoitoinen diabetes, vakavat sydän- ja verisuoniongelmat tai syöpä (Hyvärinen ym. 2021). Koronaviruspandemia esti 99 tutkittavan laboratoriomittaukset (Hyvärinen ym. 2021). EsmiRs-tutkimuksessa kyselyn lisäksi toistettiin ERMA-tutkimuksessa suoritettua laboratoriomittaukset, ja suoritettiin kokonaan uusia aineenvaihduntamittauksia. Lopullisiin mittauksiin osallistui 298 naista. EsmiRs-tutkimuksen mittaukset suoritettiin noin 4 vuotta alkuperäisistä ERMA-tutkimuksen mittauksista.

Tämän tutkimuksen mahdolliseksi aineistoksi valittiin ne naiset, jotka olivat käyneet verikokeissa ja kehonkoostumusmittauksissa sekä ERMA- että EsmiRs-tutkimuksissa. (n = 281). Näistä tutkittavista analyysin valittiin ne, jotka alkumittauspisteessä olivat pre- tai perimenopaussivaiheessa, ja jotka seurannan aikana siirtyivät joko peri- tai postmenopaussivaiheeseen. Poissulkukriteerinä oli puuttuva tieto joistakin tutkimukseen liittyvistä avainmuuttujista. Tutkimusjoukko jaettiin hormonihoidon aloittaneisiin, ja niihin, jotka eivät aloittaneet hormonihoidoa. Tarkempi kuvaus tämän pro gradu -tutkimusaineiston rajaamisesta on esitetty kuvassa 3.

Keski-Suomen sairaanhoitopiirin tutkimuseettinen toimikunta on antanut myönteiset lausunnot sekä ERMA-tutkimukseen että EsmiRs-tutkimukseen (ERMA 8U/2014 ja EsmiRs 9U/2018). ERMA-tutkimuksessa tutkittavat antoivat kirjalliset suostumukset sekä esitietolomakkeisiin että laboratoriomittauksiin liittyvien tietojen tutkimus- ja julkaisukäyttöön, sekä lisäsuostumuksen laboratoriomittauksiin liittyvien riskien, haittojen ja hyötyjen tiedostamiseksi (Juppi ym. 2022). Tutkittavat eivät saaneet korvausta osallistumisesta, ja heillä oli mahdollisuus keskeyttää osallistuminen missä tahansa vaiheessa. Tutkittavien turvallisuus huomioitiin yksilöllisesti jokaisen mittauksen ja testauksen kohdalla (Kovanen ym. 2018). Tutkimukset toteutettiin noudattaen hyvää tieteellistä ja kliinistä käytäntöä sekä eettisiä periaatteita Helsingin julistuksen mukaisesti (Hyvärinen ym. 2021).



KUVA 3. Pro gradu tutkielman tutkimusaineiston rajaus.

## 6.2 Päämuuttujat

Tutkimuksen päämuuttujina käytettiin metabolisesta terveydestä kertovia arvoja. Mukana olivat kokonaiskolesteroli, HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli, triglyseridit, paastosokeri, systolinen ja diastolinen verenpaine ja vyötärön ympärys.

Hormoniarvot sekä veren rasva- ja paastosokeriarvot määriteltiin laskimoverinäytteestä yön yli kestäneen paaston jälkeen. Näytteet säilytettiin  $-80^{\circ}\text{C}$  ennen analysointia. FSH-tasot analysoitiin IMMULITE 2000 XPi -laitteella (Siemens Healthcare Diagnostics, UK). Muut arvot analysoitiin KONELAB 20 XTi analysaattorilla (Thermo Fischer Scientific, Vantaa, Finland).

Vyötärön ympärys ja verenpaine mitattiin terveystarkastuksen yhteydessä yön yli kestäneen paaston jälkeen. Vyötärön ympärys mitattiin kevyen alusvaatetuksen päältä, ylempään suoliluun ja kylkiluiden alareunan puolivälistä. Sekä systolinen, että diastolinen verenpaine mitattiin Omron M6 Comfort -verenpainemittarilla (Omron Healthcare, Kioto, Japan). Mittaus toistettiin kahdesti istuma-asennossa 10 minuutin paikallaanolon jälkeen. Tuloksena käytettiin mittausten keskiarvoja.

## 6.3 Taustamuuttujat

Tutkittavien tausta- ja elämäntapatiedot sekä lääkitys selvitettiin strukturoidulla kyselylomakkeella ERMA-tutkimuksen lähtötilanteessa. Sama kysely toistettiin EsmiRs-tutkimuksen seurantajaksolla.

Parisuhdestatus selvitettiin kysymyksellä ”mikä on siviilisäätynne?”. Vastausvaihtoehtoja olivat ”1. naimaton”, ”2. avioliitossa tai rekisteröidyssä parisuhteessa”, ”3. uudessa avioliitossa”, ”4. avoliitossa”, ”5. eronnut tai asumiserossa”, ”6. leski”. Parisuhteeksi analyysiä varten määriteltiin vakiintunut parisuhde, eli avioliitto, rekisteröity parisuhde tai avoliitto.

Koulutuksen taso selvitettiin kysymyksellä ”mikä on koulutusasteenne?”. Vastausvaihtoehtoja olivat ”1. peruskoulu”, ”2. lukio tai kouluasteen ammatillinen koulutus”, ”3. opistoasteen ammatillinen koulutus”, ”4. ammattikorkeakoulu”, ”5. alempi korkeakoulututkinto”, ”6. ylempi

korkeakoulututkinto”, ”7. lisensiaatti- tai tohtorintutkinto”, ”8. muu, mikä?”. Analyysia varten koulutuksesta muodostettiin 3-luokkanen muuttuja, jonka tasot olivat primaari (vastausvaihtoehto 1), sekundaari (vastausvaihtoehdot 2, 3, 4 ja 5) ja tertiääri (vastausvaihtoehdot 6, 7). Primäärikoulutusryhmä yhdistettiin sekundaariryhmään vähäisen primäärikoulutusryhmään kuuluvien määrän takia.

Fyysisen aktiivisuuden tasoa pyydettiin arvioimaan seitsemän vastausvaihtoehdon avulla. Vastausvaihtoehtoina olivat: ”en liiku sen enempää kuin välttämättä on tarpeen päivittäisistä toiminnoista selviämiseksi”, ”harrastan kevyttä kävelyä ja ulkoilua 1-2 kertaa viikossa”, ”harrastan kevyttä kävelyä ja ulkoilua useita kertoja viikossa”, ”harrastan 1-2 kertaa viikossa sellaista reipasta liikuntaa (esim. pihatöitä, kävelyä, pyöräilyä), joka aiheuttaa jonkin verran hengästymistä ja hikoilua”, ”harrastan useita kertoja (3-5 kertaa) viikossa sellaista reipasta liikuntaa (esim. pihatöitä, kävelyä, pyöräilyä), joka aiheuttaa jonkin verran hengästymistä ja hikoilua”, ”harrastan kuntoliikuntaa useita kertoja viikossa siten, että hikoilen ja hengästyn melko voimakkaasti liikunnan aikana”, ”harrastan kilpaurheilua ja pidän yllä kuntoani säännöllisen harjoittelun avulla”. Analyysiä varten muodostettiin 3-luokkainen muuttuja, jonka tasot olivat alhainen, kohtalainen, ja korkea fyysinen aktiivisuus.

Kehon viskeraalisen rasvan määrä mitattiin bioimpedanssimenetelmällä Inbody-laitteella (InBody 720; Biospace, Soul, Korea) yön yli kestäneen paaston jälkeen aamulla klo 7.00–10.00 välillä (Kovanen ym. 2018). Painoindeksi laskettiin tutkittavien pituuden ja painon perusteella. Painoindeksi lasketaan jakamalla paino pituuden neliöllä ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

Ravinnon laadusta kerättiin tietoa viimeisen vuoden ajalta. Kyselyssä tutkittavaa pyydettiin arvioimaan 45 suomalaisessa kulttuurissa käytettyjen elintarvikkeen käytön useutta kuusiportaisella frekvenssikyselylomakkeella. DQS (diet quality score) -pisteet laskettiin mukautetun validoidun työkalun avulla. Työkalu sisälsi 11 ravitsemuksen osa-alueita, jotka olivat kokojyvätuotteet, prosessoidut viljavalmisteet, rasvattomat maitotuotteet, kasvikset, hedelmät ja marjat, kala, prosessoidut lihavalmisteet, sokeroidut juomat, monitydyttämättömien rasvahappojen saanti, pikaruoka ja makeat tai suolaiset välipalat. Jokaisesta osa-alueesta sai joko 0 tai 1 pisteen. Maksimipistemäärä kyselyssä oli 11, ja korkeampi pistemäärä kertoi paremmasta ravinnon laadusta. Terveellisyysarvio perustui pohjoismaiseen ravintosuositukseen (Nordic nutrition recommendations 2012).

Tutkittavan tupakointistatus oli joko ei koskaan, lopettanut tai tupakoi. Jos tutkittava vastasi kieltävästi kysymykseen ”Oletteko koko elämänne aikana polttaneet enemmän kuin 5–10 askia savukkeita”, hänet luokiteltiin savuttomaksi, eikä tupakointia koskeva kysely jatkunut. Mikäli kysely jatkui, ja hän vastasi kieltävästi kysymykseen ”poltatteko edelleen säännöllisesti”, hänet luokiteltiin tupakoinnin lopettaneeksi.

Alkoholin käyttöä pyydettiin arvioimaan annosmäärinä viikossa. Lomakkeessa arvioitiin erikseen oluen (tai muun vastaavan juoman) käyttömäärät, viinin (tai muun miedon alkoholijuoman) käyttömäärät, sekä väkevien alkoholijuomien käyttömäärät viikossa 7-portaisella asteikolla. Vastaukset muutettiin annosmääriksi viikossa. Alkoholin käyttö luokiteltiin analyysissä kolmiportaisesti. Vähäinen kulutus sisälsi alle 7 annosta alkoholia viikossa, kohtalainen kulutus 7–11 annosta viikossa ja runsas kulutus 12–16 annosta viikossa (Terveyskirjasto 2022: Alkoholi ja terveys). Kohtalaisesti tai runsaasti alkoholia käyttävien määrän jäätyä pieneksi tuloksissa raportoitiin vähäisesti alkoholia käyttävien määrä.

Säännöllisessä käytössä olevat reseptilääkkeet luokiteltiin ATC-luokituksen (anatomical therapeutic chemical) mukaisesti. Tutkittavat luokiteltiin lääkityksen käyttäjiksi ja ei-käyttäjiksi luokkien mukaan, joissa lääkkeet vaikuttavat verenpaineeseen, seerumin lipideihin tai sokeriaineenvaihduntaan. Käyttäjiksi määriteltiin ne tutkittavat, joilla oli käytössä sydänlääkkeet (ATC: C01), diureetit (ATC: C03), beetasalpaajat (ATC: C07), kalsiumkanavan salpaajat (ATC: C08), reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet (ATC: C03) ja lipidejä muuntavat lääkkeet (ATC: C10).

#### **6.4 Vaihdevuosivaiheen määrittäminen ja hormonihoitostatus**

Vaihdevuosivaihe määriteltiin käyttäen hieman sovelletusti STRAW+10-ohjeistusta (Harlow ym. 2012; Kovanen ym. 2018). Ohjeistuksen vaihdevuosivaihemäärittämisessä otetaan huomioon elimistön hormoni taso, sekä kuukautiskiertykseen perustuva seuranta. Naiset raportoivat kuukautiskiertyksensä noin 6–12 kuukautta ennen mittauksiin osallistumista. Perimenopaussivaiheessa tutkittavilla oli epäsäännölliset kuukautiset, tai ei lainkaan kuukautisvuotoa. ERMA-tutkimuksen seurannan aikana naiset määriteltiin siirtyneeksi postmenopaussiryhmään, kun kaksi peräkkäistä laskimoverinäytteenä mitattua FSH-arvoa ylitti 30 IU/l, ja kuukautiset olivat olleet poissa kuusi kuukautta. Straw10+ -ohjeistuksessa postmenopaussi määritellään tapahtuneeksi, kun kuukautisvuotoa ei tule 12 kuukauden aikana.

ERMA-tutkimus toteutettiin rahoituksen puitteissa neljän vuoden aikana, mikä ei täysin riittänyt ohjeistuksen vaatimaan 12 kuukauden vuodottomuuden seurantaan. EsmiRs-tutkimuksessa tutkittavan menopaussi määriteltiin joko ERMA-tutkimuksen aikana tapahtuneeksi, tai osallistuneen naisen oman ilmoituksen perusteella tapahtuneeksi. Menopaussi varmistettiin vielä FSH-mittauksella, jonka tulos ylittää 30IU/l. Niillä tutkittavilla, joilla ei ollut luonnollista kuukautiskiertoa kohdunpoiston tai progesteronia sisältävän ehkäisyvalmisteen käytön vuoksi menopaussin määrittelyssä FSH-tason tulos oli yli 39 UI/l (Kovanen ym. 2018).

Hormonihoitoa seurattiin kyselylomakkeiden avulla ja täydennettiin tutkimushoitajan haastattelun perusteella. Kyselylomakkeen avulla selvitettiin nykyinen ja entinen hormonihoitotilanne, hoidon aloitus- ja mahdollinen lopetusajankohta, sekä estrogeenin ja mahdollisen progestiinin tuotemerkki ja annostelutapa. Tämän tutkimuksen HH-ryhmään (hormonihoitoryhmä) sisällytettiin ne tutkittavat, joilla oli käytössä systemaattisesti vaikuttava estrogeenihoito tableteilla, kierukalla, laastareilla tai ihogeelleillä. Paikallisestrogeenivalmistetta käyttäviä tutkittavia ei otettu mukaan HH-ryhmään.

## 6.5 Tilastolliset menetelmät

Analyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics Data Editor 28.000(190) -ohjelmalla. Tilastollisen merkitsevyyden raja-arvona käytettiin  $p \leq 0,05$ . Tulokset suoritettiin R 2023.12.1 -ohjelmalla.

Tutkimusaineiston kuvailu tapahtui raportoimalla jatkuvien taustamuuttujien keskiarvot sekä hajonnat ja luokiteltujen taustamuuttujien frekvenssit sekä prosenttiosuudet. Tilastollista merkitsevyyttä keskiarvossa tapahtuneessa muutoksessa ryhmän sisällä testattiin toistomittausten t-testillä.

Päämuuttujien analyysimenetelmänä käytettiin toistomittausten varianssianalyysiä, ja ne suoritettiin sekä kontrolloimattomina että kontrolloituina versioina. Mallit kontrolloitiin alkumittausvaiheen viskeraalisen rasvan määrällä ja vaihdevuosisivaiheella. Menetelmällä testataan vaikutusta päämuuttujiin kolmesta eri suunnasta, kun muuttujiin vaikuttavat tekijät ovat aika ja hormonihoito. Analyysi vastaa kysymykseen mikä on ajan päävaikutus muuttujiin, mikä on hormonihoitoon päävaikutus muuttujiin, ja mikä on hormonihoitoon ja ajan yhdysvaikutus tutkittaviin muuttujiin.

Analyysimenetelmän sopivuutta aineistoon arvioitiin ensisijaisesti Boxin M-testin tuloksella, jonka avulla arvioidaan aineiston kovarianssien yhtäsuuruutta. Boxin M-testin tuloksen p-arvon tuli olla suurempi tai yhtä suuri kuin 0,05 mallin hyväksyttävyyden varmistamiseksi. Jäännösten normaalijakautuneisuutta arvioitiin tarkastelemalla jäännösvariانسsien vinouden ja huipukkuuden arvoja, joiden tuli olla pienempiä kuin 3. Lisäksi arvioitiin visuaalisesti jäännösten histogrammeja. Levenen testillä arvioitiin analyysimenetelmän homoskedastisuusoletuksen toteutumista. Levenen testin p-arvon tuli olla suurempi kuin 0,05.



## 7 TULOKSET

Taulukossa 2 on kuvattu tutkittavien demografiset tekijät, fyysinen aktiivisuus, painoindeksi, viskeraalisen rasvan määrä, ruokavalion laatu, sekä tupakointi ja alkoholin käyttö. Ikäjakauma molemmissa ryhmissä oli lähes samanlainen. Molemmissa ryhmissä parisuhteessa oli noin 80 % naisista, ja suurin osa oli kouluttautunut peruskoulua korkeammalle tasolle. Molemmissa ryhmissä eniten tutkittavia oli fyysisen aktiivisuuden korkealla tasolla. Keskimääräinen painoindeksi HH-ryhmässä oli alkumittauspisteessä 24 kg/m<sup>2</sup> ja loppumittauspisteessä 25 kg/m<sup>2</sup>. LV-ryhmässä painoindeksi oli hieman korkeampi; alkumittauspisteessä 26 kg/m<sup>2</sup> ja loppumittauspisteessä 27 kg/m<sup>2</sup>. Viskeraalisen rasvan määrä nousi molemmissa ryhmissä. HH-ryhmässä viskeraalisen rasvan määrä alussa oli 102 cm<sup>2</sup> ja lopussa 115cm<sup>2</sup>. LV-ryhmässä viskeraalisen rasvan määrä oli hieman korkeampi; alussa 109 cm<sup>2</sup> ja lopussa 126 cm<sup>2</sup>. Ruokavalion laatu oli molemmissa ryhmissä samankaltainen, eikä muuttunut seurannan aikana. Suurin osa molempien ryhmien tutkittavista ei ollut tupakoinut koskaan, tai oli lopettanut tupakoinnin. Alkoholia käytettiin molemmissa ryhmissä vähäisesti.

Taulukko 2. Tutkittavien demografiset tekijät, kehonkoostumus ja elintavat

	Hormonihoito (n = 33)		Luonnolliset vaihdevuodet (n = 115)	
	Alkumittaus	Loppumittaus	Alkumittaus	Loppumittaus
Ikä vuosina, ka(kh)	48,6 (1,6)	52,5 (1,6)	48,0 (1,8)	51,8 (1,8)
Parisuhteessa, n(%)	25 (75,8)	25 (75,8)	88 (76,5)	88 (76,5)
Koulutus, n(%)				
Sekundaari	19 (57,6)	19 (57,6)	68 (59,1)	67 (58,2)
Tertiääri	14 (42,4)	14 (42,4)	47 (40,9)	48 (41,7)
Korkea fyysinen aktiivisuus, n(%)	22 (66,7)	21 (63,6)	80 (69,6)	62 (53,9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), ka(kh)	24,4 (3,6)	25,1 (4,1)	25,7 (3,9)	26,6 (4,4)
Viskeraalinen rasva, ka(kh)	102,2 (23,5)	114,7 (23,8)	109,2 (25,5)	125,5 (26,3)
Ruokavalion laatu, ka(kh)	5,7 (2,4)	5,8 (2,6)	5,9 (2,4)	6,0 (2,2)
Ei koskaan tupakoinut, n(%) <sup>1</sup>	21 (63,6)	20 (60,6)	81 (70,4)	78 (67,8)
Vähäinen alkoholin käyttö, n(%)	23 (69,7)	30 (90,9)	88 (76,5)	95 (82,6)

<sup>1</sup> Analyysistä puuttuu tieto yhden tutkittavan tupakointitilasta alkumittaushetkellä. Jatkuvien muuttujien arvot ovat muodossa keskiarvot (ka) ja keskihajonnat (kh), luokiteltujen muuttujien arvot ovat muodossa frekvenssit (n) ja prosenttiosuudet (%).

Taulukkoon 3 on kerätty tieto tutkittavien lääkityksestä, gynekologisesta statuksesta, vaihdevuosisivaiheesta, sekä tiedot hormonihoidon annostelutavasta. Sydänlääkkeitä (ATC: C01), diureetteja (ATC: C03), beetasalpaajia (ATC: C07), kalsiumkanavan salpaajia (ATC: C08), reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä (ATC: C03) tai lipidejä muuntavia lääkkeitä (ATC: C10) oli käytössä molemmissa ryhmissä yhtä paljon.

HH-ryhmässä alkumittauspisteessä 59 % kuului premenopausryhmään ja 39 % perimenopausryhmään. Loppumittauspisteessä 27 % oli siirtynyt perimenopausryhmään ja 73 % postmenopausryhmään. LV-ryhmässä alkumittauspisteessä 40 % kuului premenopausryhmään ja 60 % perimenopausryhmään. Loppumittauspisteessä 12 % oli siirtynyt perimenopausryhmään ja 88 % postmenopausryhmään. Poistetun kohdun ja/tai munasarjojen osalta ryhmät eivät eronneet merkittävästi toisistaan.

Hormonihoidetuista 64 % annosteli estrogeenivalmisteen ihon kautta (geeli, laastari, sumute) ja 36 % oraalisesti (tabletti). Yhdistelmähoitoa käytti 91 % tutkittavista. Yhdistelmähoidetuista 57 % annosteli progestiinivalmisteen oraalisesti ja 43 % kohdunsisäisesti kierukan avulla. Hoidon käyttöaika vaihteli vuodesta yli neljään vuotta, ja yleisin käyttöaika oli 1–2 vuotta (64 %).

Taulukkoon 4 on kerätty tiedot päämuuttujista ja niissä tapahtuneet muutokset ryhmien sisällä. Kaikissa tutkituissa muuttujissa tapahtui tilastollisesti merkitsevä muutos seurannan aikana. Molemmissa ryhmissä tasaisesti kasvava kokonaiskolesteroli on LV-ryhmässä korkeampi verrattuna HH-ryhmään. Molemmissa ryhmissä tasaisesti kasvava HDL-kolesteroli on korkeampi HH-ryhmässä verrattuna LV-ryhmään. Molemmissa ryhmissä kasvava LDL-kolesteroli on korkeampi LV-ryhmässä verrattuna HH-ryhmään, ja ero kasvaa hieman ajan myötä. Molemmissa ryhmissä kasvava triglyseriditaso on korkeampi LV-ryhmässä verrattuna HH-ryhmään, ja ero kapenee hieman ajan myötä. Seurannan aikana glukoosi kasvaa LV-ryhmässä ja pienenee hieman HH-ryhmässä. Glukoositaso on korkeampi LV-ryhmässä verrattuna HH-ryhmään. Molemmissa ryhmissä nouseva vyötärön ympäryys on suurempi LV-ryhmässä verrattuna HH-ryhmään koko seurannan ajan. Seurannan aikana systolinen verenpaine nousee LV-ryhmässä, ja laskee HH-ryhmässä. LV-ryhmässä diastolinen verenpaine on korkeampi verrattuna HH-ryhmään, ja ero kasvaa ajan myötä. Molemmissa ryhmissä diastolinen verenpaine laskee HH-ryhmässä LV-ryhmään verrattuna enemmän ja nopeammin.

Taulukko 3. Tutkittavien käytössä olevat lääkkeet, menopaussi- ja gynekologinen status ja hormonihoito.

	Hormonihoito (n = 33)		Luonnolliset vaihdevuodet (n = 115)	
	Alkumittaus	Loppumittaus	Alkumittaus	Loppumittaus
Lääkkeiden käyttö, n (%)	10 (30,3)		41 (31,6)	
Menopausstatus, n (%)				
Pre	20 (58,8)	0 (0)	46 (40,0)	0 (0)
Peri	13 (39,4)	9 (27,3)	69 (60,0)	14 (12,2)
Post	0 (0)	24 (72,7)	0 (0,0)	101 (87,8)
17 $\beta$ -estradioli, n (%)				
Ihon kautta		21 (63,6)		
Oraalisesti		12 (36,3)		
Progestiiniainemäärä, n (%)				
tabletti		17 (51,5)		
IUD		13 (39,4)		

pre, premenopaussi; peri, perimenopaussi; post, postmenopaussi; IUD, kohdunsisäinen kierukka. Arvot ovat muodossa frekvenssit (n) ja prosentiosuudet (%).

Taulukko 4. Päämuuttujien keskiarvot ja keskihajonnat sekä ryhmien sisäisten muutosten tilastollinen merkitsevyys.

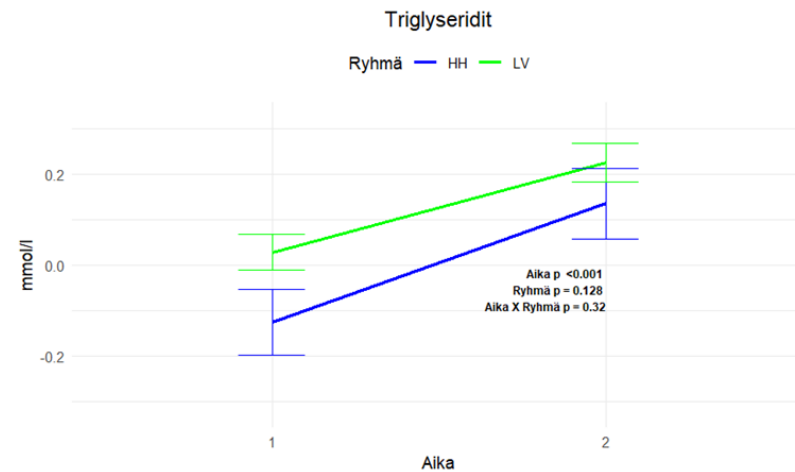
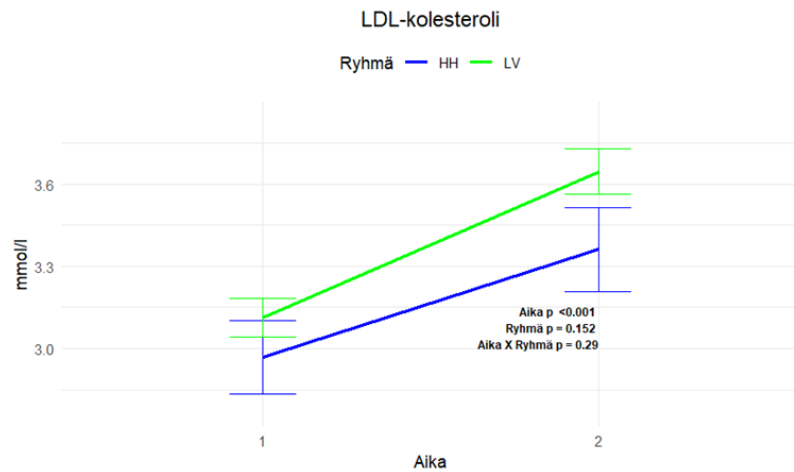
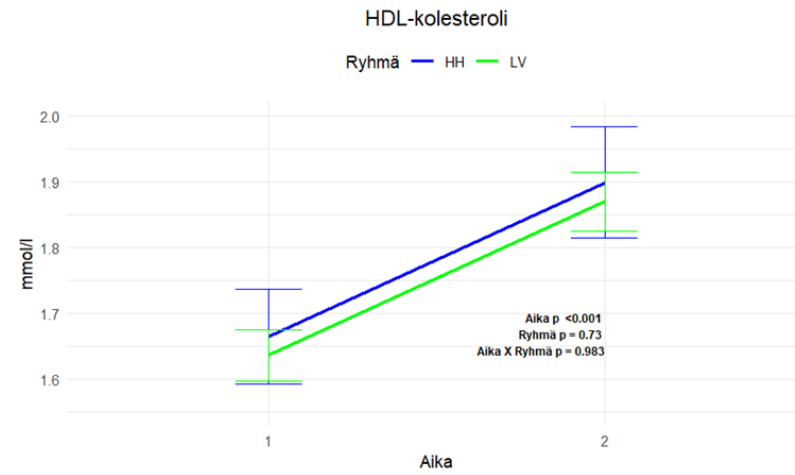
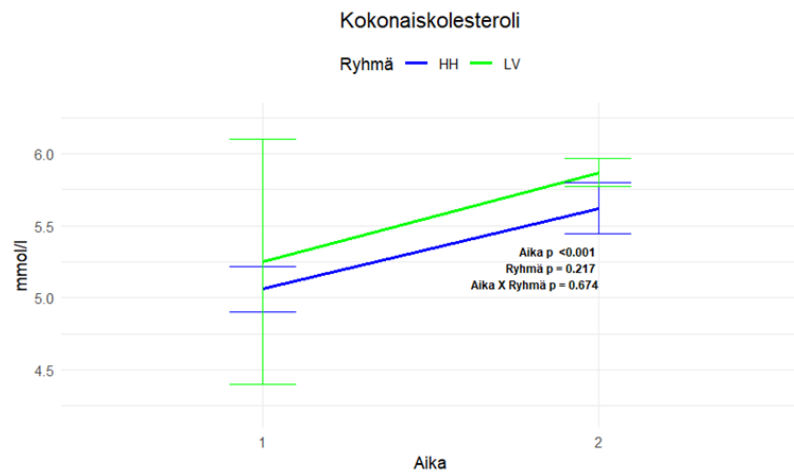
Muuttuja	Hormonihoito (n = 33)			Luonnolliset vaihdevuodet (n = 115)		
	Alkumittaus ka (kh)	Loppumittaus ka (kh)	p-arvo	Alkumittaus ka (kh)	Loppumittaus ka (kh)	p-arvo
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	5,1 (0,8)	5,6 (0,8)	<0,001	5,3 (0,9)	5,9 (1,1)	<0,001
LDL (mmol/l)	3,0 (0,7)	3,4 (0,7)	<0,001	3,1 (0,8)	3,7 (0,9)	<0,001
HDL (mmol/l)	1,7 (0,4)	1,9 (0,5)	<0,001	1,6 (0,4)	1,9 (0,5)	<0,001
Triglyseridit (mmol/l)	0,9 (0,4)	1,2 (0,5)	0,009	1,1 (0,6)	1,4 (0,8)	<0,001
Verensokeri (mmol/l)	5,1 (0,4)	5,0 (0,4)	0,009	5,2 (0,4)	5,3 (0,7)	<0,001
Vyötärön ympäryys (cm)	80,4 (8,6)	82,3 (10,5)	<0,001	84,2 (10,5)	85,5 (11,2)	<0,001
Systolinen vp (mmHg)	127,8 (14,5)	126,9 (13,5)	0,003	131,8 (17,0)	134,6 (9,2)	<0,001
Diastolinen vp (mmHg)	82,6 (8,4)	78,4 (9,5)	<0,001	83,6 (9,5)	82,8 (9,9)	<0,001

ka, keskiarvo; kh, keskihajonta; vp, verenpaine; cm, senttimetriä; mmHg, elohopeamillimetri; mmol/l, millimoolia litrassa; LDL; matalatiheyksisen lipoproteiinipartikkelin kuljettama kolesteroli; HDL, korkeatiheyksisen lipoproteiinipartikkelin kuljettama kolesteroli. Ryhmän sisäisten muutosten tilastollinen merkitsevyys on testattu toistomittauksien t-testillä. Kaikki tulokset on esitetty muodossa keskiarvot ja keskihajonnat.

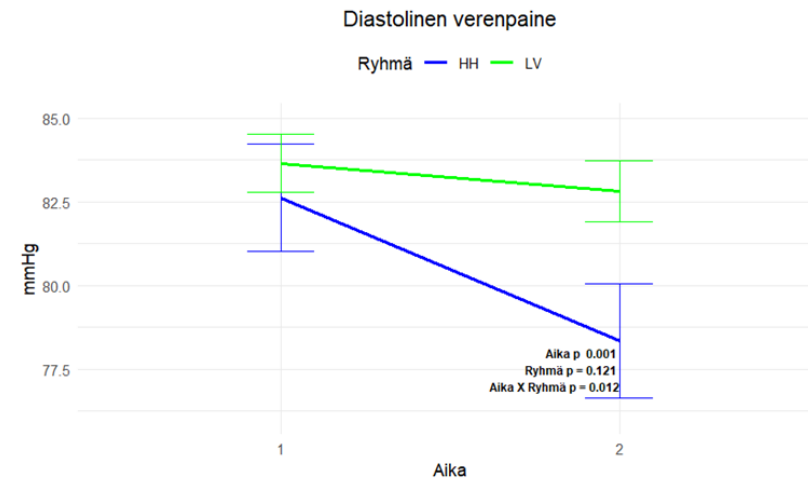
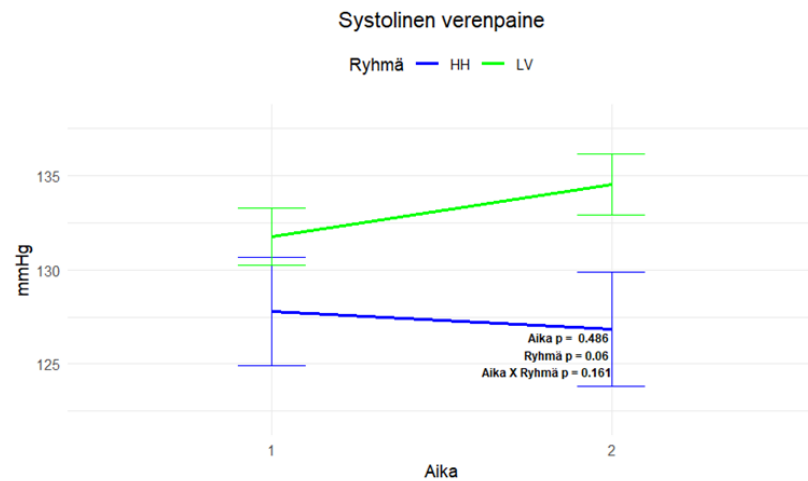
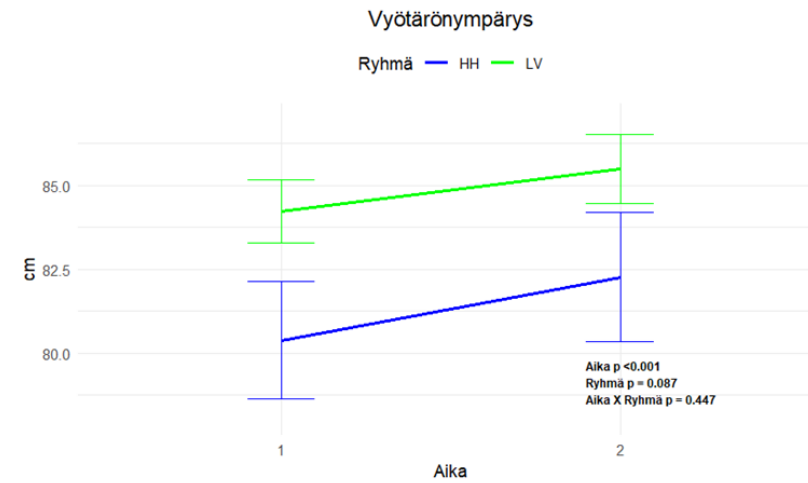
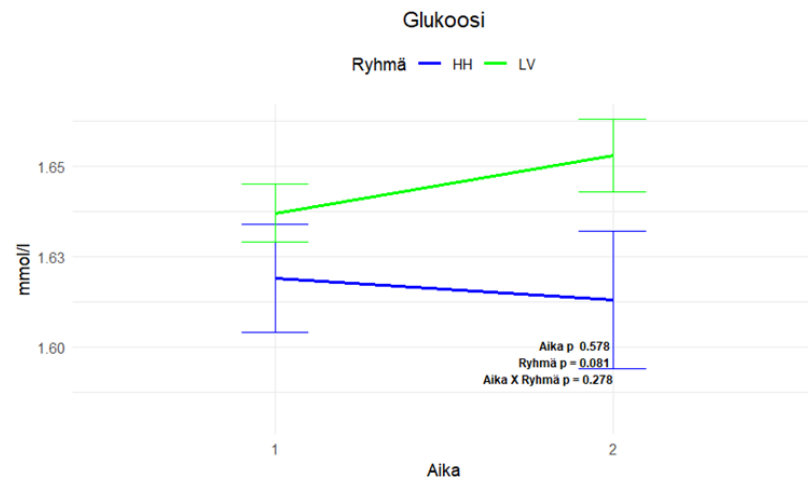
Toistomittauksien varianssianalyysi suoritettiin sekä kontrolloimattomana että alkumittauksen viskeraalisen rasvan määrällä ja vaihdevuosistatuksella kontrolloituna. Vyötärön ympäryksen analyysi kontrolloitiin ainoastaan alkumittauksen vaihdevuosistatuksella. Kontrollointia testattiin myös fyysisen aktiivisuuden ja ravitsemuksen laatu -muuttujien avulla, mutta kumpikaan taustatekijöistä ei aiheuttanut malleihin sellaista muutosta, joka olisi vaikuttanut tulosten tulkintaan.

Kontrolloimattomassa analyysissä triglyseridien ja verensokerin kohdalla Boxin M-testin p-arvo oli pienempi kuin 0,05, joten malli ei sellaisenaan sopinut niiden analysointiin. Aineistojen logaritmin muutoksen jälkeen triglyseridien aineisto saatiin mallille sopivaan muotoon, mutta verensokerin kohdalla ongelma jatkui. Verensokeriaineistosta poistettiin yksi selkeästi poikkeava arvo ( $>9$  mmol/l), jolloin Boxin M-testin p-arvo asettui tasoon 0,05. Minkään mallin jäännösvariانسsin vinous ja huipukkuus ei ylittänyt arvoa 3. Levenen testin homoskedastisuusolettama ( $p>0,05$ ) ei täysin täytynyt triglyseridien, verensokerin, ja systolisen verenpaineen osalta.

Kontrolloimattomissa malleissa ajalla oli tilastollisesti merkitsevä ( $p<0,001$ ) päävaikutus verensokeria ja systolista verenpainetta lukuun ottamatta kaikkien muuttujien vaihteluihin. Diastolisen verenpaineen osalta löydettiin tilastollisesti merkitsevä ajan ja ryhmän välinen yhdysvaikutus ( $p=0,012$ ). Kontrolloimattomien analyysien kuvaajat on esitetty kuvissa 4 ja 5.



KUVA 4. Kokonaiskolesterolin, HDL-kolesterolin, LDL-kolesterolin ja triglyseridien kontrolloimattomien analyysien keskiarvojen muutokset, keskivirheet ja ajan, ryhmän sekä ajan ja ryhmän välisen yhdysvaikutuksen p-arvot hormonihoito- ja luonnolliset vaihdevuodet -ryhmissä.



KUVA 5. Glukoosin, vyötärönympäryksen, systolisen ja diastolisen verenpaineen kontrolloimattomien analyysien keskiarvojen muutokset, keskivirheet ja ajan, ryhmän sekä ajan ja ryhmän välisen yhdysvaikutuksen p-arvot hormonihoito- ja luonnolliset vaihdevuodet-ryhmissä.



Kontrolloitujen analyysien tulokset on raportoitu taulukossa 5.

*Kokonaiskolesteroli.* Ajalla ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta kokonaiskolesterolitasoon ( $F(1,00;144,00) = 3,237, p = 0,074, \eta^2$  (osittaiselityaste) = 2,2 %). Ajalla ja ryhmällä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhdysvaikutusta ( $F(1,00;144) = 0,179, p = 0,673, \eta^2 = 0,1$  %). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta ( $F(1,00;144) = 1,354, p = 0,247, \eta^2 = 0,9$  %).

*HDL-kolesteroli.* HDL-kolesteroli nousi ajan myötä tilastollisesti merkitsevällä tavalla sekä HH- että LV-ryhmissä ( $F(1,00;144,00) = 7,370, p < 0,007, \eta^2 = 4,9$  %). Ajalla ja ryhmällä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhdysvaikutusta ( $F(1,00;144) = 0,117, p = 0,733, \eta^2 = 0,1$  %). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta ( $F(1,00;144) = 0,001, p = 0,971, \eta^2 = 0,0$  %).

*LDL-kolesteroli.* Ajalla ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta LDL-kolesterolin tasoihin ( $F(1,00;144,00) = 1,787, p < 0,183, \eta^2 = 1,2$  %). Ajalla ja ryhmällä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhdysvaikutusta ( $F(1,00;144) = 1,046, p = 0,308, \eta^2 = 0,7$  %). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta ( $F(1,00;144) = 1,896, p = 0,171, \eta^2 = 1,3$  %).

*Triglyseridit.* Ajalla ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta triglyseridien tasoihin ( $F(1,00;144) = 1,233, p < 0,269, \eta^2 = 0,8$  %). Ajalla ja ryhmällä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhdysvaikutusta ( $F(1,00;144) = 1,615, p = 0,206, \eta^2 = 0,9$  %). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta ( $F(1,00;144) = 1,615, p = 0,206, \eta^2 = 1,1$  %).

*Verensokeri.* Ajalla ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta glukoosin tasoihin ( $F(1,00;144,00) = 3,657, p < 0,058, \eta^2 = 2,5$  %). Ajalla ja ryhmällä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhdysvaikutusta ( $F(1,00;144) = 0,637, p = 0,426, \eta^2 = 0,4$  %). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta ( $F(1,00;143) = 1,833, p = 0,178, \eta^2 = 1,3$  %).

*Vyötärönympäryys.* Ajalla ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta vyötärönympäryyden kasvuun ( $F(1,00;144,00) = 1,202, p < 0,275, \eta^2 = 0,8$  %). Ajalla ja ryhmällä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhdysvaikutusta ( $F(1,00;144) = 0,650, p = 0,422, \eta^2 = 0,4$  %).

Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta ( $F(1,00;144) = 2,587$ ,  $p = 0,110$ ,  $\eta^2 = 1,8 \%$ ).

*Systolinen verenpaine.* Ajalla ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta systolisen verenpaineen tasoihin ( $F(1,00;144,00) = 0,062$ ,  $p = 0,804$ ,  $\eta^2 = 0,0 \%$ ). Ajalla ja ryhmällä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhdysvaikutusta ( $F(1,00;144) = 2,309$ ,  $p = 0,131$ ,  $\eta^2 = 1,6 \%$ ). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta ( $F(1,00;144) = 2,323$ ,  $p = 0,130$ ,  $\eta^2 = 1,6 \%$ ).

*Diastolinen verenpaine.* Ajalla ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta diastolisen verenpaineen tasoihin ( $F(1,00;144,00) = 0,619$ ,  $p < 0,433$ ,  $\eta^2 = 0,4 \%$ ). Ajalla ja ryhmällä havaittiin tilastollisesti merkitsevää yhdysvaikutus ( $F(1,00;144) = 7,712$ ,  $p = 0,006$ ,  $\eta^2 = 5,1 \%$ ). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää päävaikutusta ( $F(1,00;144) = 1,118$ ,  $p = 0,292$ ,  $\eta^2 = 0,8 \%$ ).

TAULUKKO 5. Päätulos. Ajan päävaikutusten, ryhmän päävaikutusten sekä ajan ja ryhmän yhdysvaikutusten tilastolliset merkitsevyydet päämuuttujiin hormonihoitoryhmän ja luonnolliset vaihdevuodet -ryhmän välillä.

Muuttuja	Aika p-arvo	Ryhmä p-arvo	Aika X Ryhmä p-arvo
Kokonaiskolesteroli	0,074	0,247	0,673
HDL-kolesteroli	0,007*	0,971	0,733
LDL-kolesteroli	0,183	0,171	0,308
Triglyseridit	0,269	0,206	0,246
Glukoosi	0,058	0,178	0,426
Vyötärön ympärys	0,275	0,110	0,422
Diastolinen verenpaine	0,433	0,292	0,006*
Systolinen verenpaine	0,804	0,130	0,131

HDL, korkeatiheyksinen lipoproteiini; LDL, matalatiheyksinen lipoproteiini; muutosten tilastollinen merkitsevyys on testattu toistomittauksien varianssianalyysillä ja kontrolloitu alkumittauksen viskeraalisen rasvan määrällä ja vaihdevuosivaiheella; vyötärön ympärys on kontrolloitu alkumittauksen vaihdevuosivaiheella; \*tilastollisesti merkitsevä.

## 8 POHDINTA

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, eroavatko hormonihoitettujen ja luonnollisten vaihdevuosisien aikana tapahtuvat muutokset metabolisen oireyhtymän osatekijöissä toisistaan. Kontrolloimattomassa analyysissä aika oli yhteydessä muuttujien vaihteluun systolista verenpainetta ja verensokeria lukuun ottamatta. Systolinen verenpaine ja glukoosi nousivat LV-ryhmässä ja laskivat HH-ryhmässä seurannan aikana. Kontrolloiduissa analyyseissä aika oli yhteydessä HDL-kolesterolin vaihteluun. Sekä kontrolloimattomassa että kontrolloidussa analyysissä hormonihoito oli yhteydessä diastolisen verenpaineen vaihteluun ajan myötä. Diastolinen verenpaine laski HH-ryhmässä enemmän kuin LV-ryhmässä.

Kuten oletettiin, tämän tutkimuksen tulokset tukevat aiempaa käsitystä siitä, että aineenvaihduntaterveys heikkenee ajan kuluessa ja vaihdevuosisien edetessä (Aittokallio ym. 2023; Christakis ym. 2020; El Khoudary & Nasr 2022; Inaraja ym. 2020; Karppinen ym. 2022). Samanlaisia tuloksia aineenvaihduntaterveyden heikkenemisestä on saatu sekä poikkileikkaustutkimuksista (Christakis ym. 2020; El Khoudary & Nasr 2022; Inaraja ym. 2020) että pitkittäistutkimuksista (Aittokallio ym. 2023; Karppinen ym. 2022). Pitkittäistutkimuksen avulla voidaan kuitenkin tutkia yksilöllisiä muutoksia ajan kuluessa, ja arvioida poikkileikkaustutkimusta luotettavammin syy-seuraussuhteita.

Tutkimuksen mukaan kolesteroli- ja rasva-aineenvaihdunnassa tapahtuneet muutokset eivät eronneet HH- ja LV-ryhmien välillä. Tämä oli yllättävää, sillä esimerkiksi Godslandin ym. (2021) katsausartikkelin mukaan kokonaiskolesteroli ja LDL-kolesteroli laskevat, ja HDL-kolesteroli nousee hormonihoiton aikana. Tutkimus ei myöskään antanut lisää tietoa triglyserideissä tapahtuvista muutoksista hormonihoiton aikana. Tämä voi olla seurausta siitä, että estrogeenin annostelutapa vaikuttaa triglyseriditasojen vaihteluun; oraalisesti annosteltu estrogeeni nostaa triglyseriditasoja, ja ihon kautta annosteltu estrogeeni laskee niitä (Godsland ym. 2021). Tämä tutkimus oli havainnoiva tutkimus, eikä hormonihoitoa kontrolloitu. Sekä hormonihoiton annostelutapa että käyttöaika vaihtelivat, eikä aineiston koko mahdollistanut hormonihoiton tarkempaa jaottelua. Tutkittavien lipideihin vaikuttava lääkitys on saattanut vaikuttaa saatuihin tuloksiin alentamalla kokonaiskolesterolia sekä LDL-kolesterolia. Molemmissa ryhmissä lääkkeitä käytettiin yhtä paljon, mutta aineiston koko ei mahdollistanut lääkkeiden tarkempaa jaottelua.

HDL-kolesterolin kasvu ajan myötä molemmissa ryhmissä oli tässä tutkimuksessa aineenvaihduntaterveyttä edistävä muutos. Korkeampi HDL-kolesteroli ennustaa parempaa sydänterveyttä (Cooney ym. 2009), mutta verisuonten terveys kuitenkin heikkenee ajan myötä (Aittokallio ym. 2023). HDL-kolesterolissa onkin todettu tapahtuvan toiminnallisia muutoksia. HDL-kolesterolin sydänterveyttä suojaava toiminta on heikompaa niillä henkilöillä, joilla on olemassa oleva sydän- ja verisuonisairaus, tyypin 2 diabetes tai metabolinen oireyhtymä (Sorrentino ym. 2010). Myös Karppinen ja kumppanit (2022) huomasivat samanlaisia toiminnallisia muutoksia HDL-partikkeleissa. Vaihdevuosien edetessä pienten HDL-partikkelien määrä nousi, kun taas hormonihoito lisäsi keskisuurten ja suurten HDL-partikkelien määrää. Suurempi HDL-partikkelikoko on yhteydessä parempaan sydänterveyteen (Karppinen ym. 2022). HDL-kolesterolin toiminnallisia muutoksia on tärkeä tutkia lisää metabolomiikka-aineistolla sekä terveillä, että sairailta henkilöillä, ja ottaa huomioon ikääntyminen, vaihdevuosien eteneminen ja hormonihoito.

Verensokerin kohdalla on huomioitava, että vaikka ryhmien väliset vaihtelut olivat pieniä ja jäivät vaille tilastollista merkitsevyyttä, arvot nousivat LV-ryhmässä, ja laskivat HH-ryhmässä. Havainto tukee aiempaa tutkimusta siitä, että hormonihoiton käyttö vähentää diabeteksen ilmaantumista postmenopausaalisilla naisilla (Mauvais-Jarvis ym. 2017; Pentti ym. 2009; Salpeter ym. 2006). Glukoosiherkkyyden lasku ja insuliiniresistenssi ovat pidemmän ajan myötä tapahtuva muutos, mikä voi lopulta johtaa veren glukoosipitoisuuden nousuun, joka näkyy vasta pidemmän seurannan jälkeen. Esimerkiksi Pentin ym. (2009) tutkimuksessa vasta viiden vuoden seuranta-ajan jälkeen todettiin hormonihoiton vähentävän diabeteksen ilmaantumista postmenopausaalisilla naisilla. Näyttää myös siltä, että hormonihoiton aloitusajankohta suhteessa menopausiin on yhteydessä sen aiheuttamiin seurauksiin glukoosiaineenvaihdunnassa (Pereira ym. 2015). Tässä tutkimuksessa hormonihoito ajoittui menopaussin ympärille, ja seuranta-aika ulottui enintään varhaiseen postmenopausivaiheeseen. Glukoosiherkkyyden laskuun ja insuliiniresistenssin muodostumiseen vaikuttavat elintavat, kuten ravintotottumukset ja fyysinen aktiivisuus, sekä vyötärölihavuus. Tässä tutkimuksessa tutkittavat olivat suhteellisen terveitä ja hyväkuntoisia, eivätkä elintavat juurikaan muuttuneet seurannan aikana. Lisää tietoa hormonihoiton vaikutuksista glukoosiaineenvaihduntaan voidaan saada pidentämällä seuranta-aikaa postmenopausaalisilla naisilla, ja kontrolloimalla hormonihoito tarkemmin. On myös syytä tutkia tarkemmin hormonihoiton aloitusajankohtaa suhteessa menopausiin ja sen yhteyttä insuliiniherkkyyteen ja insuliiniresistenssiin jo ennen kuin veressä kiertävä glukoosi on koholla.

Kehonkoostumus muuttuu tutkimusten mukaan vaihdevuosien edetessä, ja rasvaa alkaa kerääntyä keskivartalon alueelle (Farahmand ym. 2021; Greendale ym. 2019; Juppi ym. 2022). Erityisesti viskeraalisen rasvan määrä lisääntyy estrogeenin suojaavan vaikutuksen hävitessä (Clayton ym. 2022; Farahmand ym. 2021; Juppi ym. 2022). Hormonihoito ehkäisee näitä muutoksia (Lara ym. 2010; Papadakis ym. 2018). Tässä tutkimuksessa hieman yllättäen vyötärön ympärys, viskeraalinen rasva ja BMI kasvoivat molemmissa ryhmissä samansuuntaisesti, eikä hormonihoito ollut yhteydessä vyötärön ympäryyden nousuun. Hormonihoitoryhmässä hormonihoidon aloitusajankohta ja käyttöaika vaihteli, eikä havainnoiva tutkimus mahdollistanut hoidon tarkempaa kontrollointia. Kontrollioimaton hormonihoito ja lyhyt seuranta-aika ovat voineet vaikuttaa tutkimuksen tuloksiin. Vyötärön ympäryyden mittaaminen mittanauhan avulla on helppo, nopea ja halpa keino seurata keskivartaloon kerääntyvän rasvan määrää, mutta se ei välttämättä kerro riittävästi haitallisen viskeraalisen rasvan määrän muutoksista elimistössä. Myöskään painoindeksi ei välttämättä kerro riittävästi vaihdevuosien aikaisesta kehonkoostumuksen muutoksesta, koska vaikka rasva kerääntyykin helpommin keskivartalon alueelle, kehon rasvattoman massan määrä vähenee, jolloin BMI:ssä ei tapahdu muutoksia (Greendale ym. 2019). Jatkossa olisi kiinnostavaa seurata tarkoilla menetelmillä viskeraalisen rasvan määrässä ja rasvattoman massan määrässä tapahtuvia muutoksia postmenopausaalisilla naisilla, ja verrata hormonihoitettuja niihin, jotka eivät ole käyttäneet hoitoa.

Tämän tutkimuksen tuloksen vahvistavat vaihdevuosien kiistanalaista yhteyttä korkean verenpaineen kehittymiseen (Coylewright ym. 2008). Valtimot jäykistyvät ikääntymisen seurauksena. Naisilla valtimoiden jäykistyminen alkaa jo vaihdevuosien aikana, ja jäykistyminen kiihtyy useita vuosia vaihdevuosien jälkeen (Moreau ym. 2012; O'Neill ym. 2024). Valtimoiden jäykistyminen nostaa yleensä systolista verenpainetta (Ji ym. 2020; NCD-RisC 2017). Tutkimuksessa systolinen verenpaine nousi LV-ryhmässä 2,1 % ja laski HH-ryhmässä 0,7 %. Vaihtelun merkitys ei kuitenkaan saanut osakseen sellaista tilastollista tukea, että tulkintoja systolisen verenpaineen vaihtelun osalta voisi tehdä. Pidemmälle myöhäiseen postmenopausivaiheeseen ulottuva seurata voi antaa uutta tietoa hormonihoitoon yhteyksistä systolisen verenpaineen vaihteluun.

Tutkimusten mukaan ikääntyminen ei nosta diastolista verenpainetta, vaan pikemminkin laskee sitä (Saramies ym. 2021; NCD-RisC 2017). Tässä tutkimuksessa diastolinen verenpaine laski

molemmissa ryhmissä, ja hormonihoidon todettiin olevan yhteydessä diastolisen verenpaineen laskuun ajan myötä. HH-ryhmässä diastolinen verenpaine laski 6 % ja luonnollisten vaihdevuosien ryhmässä 1 %, mikä saattaa ennustaa HH-ryhmän parempaa sydänterveyttä. Diastolisen verenpaineen rooli sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijänä on kuitenkin ristiriitainen. Alle 70 mmHg diastolinen verenpaine voi liittyä haitallisiin sydäntapahtumiin ja jopa kuolleisuuteen (Vidal-Petiot ym. 2016), mutta toisaalta vastakkaisiakin tuloksia on saatu (Arvanitis ym. 2020). Tässä tutkimuksessa diastolisen verenpaineen keskiarvo pysyi yli 70 mmHg, joten voidaan olettaa, että diastolisen verenpaineen laskeva trendi voidaan tulkita edustavan parempaa sydänterveyttä. Tässä tutkimuksessa siis todettiin, että hormonihoido vaikutti sydänterveyttä edistävällä tavalla alentamalla diastolista verenpainetta.

Koska estrogeenin annostelureitti voi vaikuttaa hormonihoidon yhteyksiin verenpaineen vaihtelussa, eikä eri tavoin annosteltua hormonihoidoa eroteltu, saatuja tuloksia on tulkittava harkiten. Oraalisesti annosteltu hormonihoido voi nostaa korkean verenpaineen riskiä (Kalenga ym. 2023; Madika ym. 2021), mutta myös päinvastaisia yhteyksistä verenpaineen nousulle on saatu (Black ym. 2021; Salpeter ym. 2005). Esimerkiksi Blackin ym. (2021) tutkimuksessa 12 kuukauden seurannan aikana oraalisesti annosteltu estrogeenihoito ei ollut yhteydessä postmenopausaalisten naisten verenpaineen nousuun. Tämän tutkimuksen tulokset verenpaineen vaihtelusta vahvistavat käsitystä siitä, että vaihdevuosien etenemisen ja hormonihoidon yhteys korkean verenpaineen vaihteluun on monimutkainen kokonaisuus, ja vaatii lisää tutkimusta. Lääkityksiä käytettiin molemmissa ryhmissä yhtä paljon, mutta aineiston koon vuoksi tarkempaa lääkkeiden kategoriointia ei voitu tehdä. Käytetyt verenpainelääkitykset saattoivat alentaa sekä diastolista että systolista verenpainetta, ja vaikuttaa tämän tutkimuksen tuloksiin.

Vaikka hormonihoidon on osoitettu vähentävän riskiä kuolla sepelvaltimotautiin tai sairastua tyypin 2 diabetekseen (Hodis & Mack, 2014; Mauvais-Jarvis ym. 2017; Mikkola ym. 2015; Pentti ym. 2009), on sen yhteydet yksittäisiin sydän- ja verisuonisairausriskiä kohottaviin osatekijöihin ristiriitaisia. Aihe on myös tärkeä, sillä tutkimusten mukaan metabolinen terveys heikkenee menopaussin jälkeen kiihtyvällä vauhdilla (Derby ym. 2009). Hormonihoido voi olla hyvä apu elämänlaatua heikentäviin vaihdevuosioireisiin, ja siitä voi olla hyötyä myös aineenvaihdunnanterveydelle.

Monet tekijät, kuten menopaussin ja hoidon aloittamisen ajankohta, olemassa olevat sairaudet, annostus, annostelutapa ja hoidon kesto voivat vaikuttaa hormonihoitoon kokonaisuutena tai haittoihin. Hoidon yhteydet aineenvaihduntaterveyteen tapahtuu vähitellen ja sen seuraukset ovat vielä kiistanalaisia ja yksilöllisiä. On tärkeää tutkia lisää hormonihoitoon kliinistä merkitystä aineenvaihduntaterveyteen pitkittäistutkimuksen keinoin, jotta hoito voidaan toteuttaa turvallisesti yksilölliset tarpeet ja tilanteet huomioiden, ja arvioida mahdollisia pidemmän aikavälin vaikutuksia. Koska hormonihoitoa käyttää elämänsä aikana lähes puolet naisista (Luoto ym. 2011), ja sen vaikutukset aineenvaihduntaterveydelle ovat ristiriitaisia, on sitä syytä tutkia tarkemman ja syvällisemmän tiedon kartuttamiseksi.

Tämä pro gradu toteutettiin noudattaen hyvän tieteellisen käytännön peruseriaaiteita, joita ovat luotettavuus, rehellisyys, arvostus ja vastuunkanto (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2023). Sekä ERMA- että EsmiRs-tutkimukset olivat saaneet puoltavat lausunnot Keski-Suomen sairaanhoitopiirin (nyk. Keski-Suomen hyvinvointialue) tutkimuseettiseltä toimikunnalta. Tutkimusten aineistonkeruu toteutettiin hyvää tieteellistä käytäntöä noudattaen, ja joka vaiheessa varmistettiin tutkittavien vapaaehtoisuus ja turvallinen osallistuminen. Erillisen biopankkisuostumuksen antaneilta tutkittavilta kerättyjä näytteitä talletettiin Keski-Suomen biopankkiin, mikä rikastuttaa tulevien tutkimusten aineistoja. Käytetystä aineistosta tehtiin tietojenkäsittelysopimus, ja vain tähän tutkimukseen liittyvät muuttujat olivat tutkijan saatavilla. Aineisto on käsitelty pseudonyymisti, eikä yksittäistä tutkimushenkilöä voi aineistosta tai tuloksista tunnistaa. Aineisto on säilytetty asianmukaisesti yliopiston verkkoasemalla ja poistetaan sieltä tutkimuksen päätyttyä. Tutkimusprosessin aikana on toimittu huolellisesti ja rehellisesti. Tutkimuksessa tehdyt analyysit on kuvailtu mahdollisimman tarkasti ja kaikki tulokset on raportoitu avoimesti, totuudenmukaisesti ja niitä vääristelemättä. Työtä ohjasi koko prosessin ajan tutkimuksen tekemisen asiantuntija. Tutkimus julkaistaan Jyväskylän yliopiston JYX-julkaisuarkistossa.

Tutkimuksen vahvuutena toimi pitkittäisasetelma. Vain pitkittäisasetelman avulla voidaan tutkia syy-seuraussuhteita, ja se on paras tapa tutkia hormonihoitoon vaikutuksia aineenvaihduntaterveyteen. Lisäksi tutkimuksen vahvuutena toimi tarkan vaihdevuosivaiheen määrittäminen STRAW+10-ohjeistuksen mukaisesti. Määrittämisen avulla oli mahdollista seurata tutkittavien siirtymistä vaihdevuosivaiheesta toiseen.



Tutkimuksen rajoitteena oli tutkimusryhmien osittainen heterogeenisyys. LV-ryhmässä oli enemmän tutkittavia HH-ryhmään verrattuna. Ryhmät erosivat lähtötilanteessa päämuuttujien osalta toisistaan, mutta tämän eron tilastollista merkitsevyyttä ei testattu. HH-ryhmässä päämuuttujat olivat koko seurannan ajan sydänterveyttä ajatellen edullisemmalla tasolla. Ryhmien välisiä eroja tasattiin kontrolloimalla analyysit sellaisilla muuttujilla, jotka tutkimuskirjallisuuden mukaan saattavat vaikuttaa päämuuttujiin. Tutkittavina oli suhteellisen terveitä ja hyväkuntoisia suomalaisia naisia, mikä mahdollistaa tulosten yleistettävyyden tämänkaltaiseen väestöön. Yleistäminen muunkaltaiseen väestöön täytyy kuitenkin tehdä harkiten. Aineiston keruussa on voinut esiintyä valikoitumista, mikä heikentää tulosten yleistettävyyttä. Pitkittäisasetelmasta huolimatta neljän vuoden seuranta-aika oli melko lyhyt hormonihoidon pitkäaikaisten vaikutusten arviointiin. Havainnoiva seurantatutkimus ei mahdollistanut hormonihoidon tarkkaa kontrollointia, ja hoidon osalta tutkittavilla esiintyi vaihtelua.

Hormonihoito on tarkoitettu lieventämään vaihdevuosista johtuvia elämänlaatua heikentäviä oireita. Vaikka vaihdevuosioireita voi esiintyä sekä hormonihoidoa käyttävillä, että hoitoa käyttämättömillä, on mahdollista, että oireet ovat voimakkaampia hormonihoidoa käyttävillä. Koska vaihdevuosiin liittyvät vasomotoriset oireet on yhdistetty sydän- ja verisuonitauteihin (Thurston 2018), nämä erot ryhmien välillä on hyvä huomioida tulevassa tutkimuksessa. Tutkimus oli havainnoiva seurantatutkimus, eikä hormonihoidoa kontrolloitu. Hormonihoidon heterogeenisyys pienessä otoksessa ei välttämättä anna riittävän tarkkaa kuvaa hormonihoidon vaikutuksista, sillä hormonihoidon aloitusajankohta suhteessa menopausiin, käyttöaika, käytettävä valmiste ja annostelutapa voivat olla yhteydessä sen vaikutuksiin metabolisen oireyhtymän osatekijöiden muutokseen (Gregersen ym. 2019). Kaikki nämä tekijät vaihtelivat tähän tutkimukseen osallistuneiden välillä.

Tämä tutkimus vahvisti käsitystä aineenvaihduntaterveyden heikkenemisestä vaihdevuosien edetessä, ja löysi hormonihoidon yhteyden diastolisen verenpaineen vaihteluun, mikä voi indikoida parempaa sydänterveyttä. Ikääntymisen ja vaihdevuosien aikana tapahtuvien hormonaalisten muutosten aiheuttamat muutokset aineenvaihduntaterveydessä tapahtuvat elimistössä yhtäaikaaisesti, ja niiden erottaminen toisistaan on vaikeaa. On siis vielä tarkentamatta, mikä on vaihdevuosien aikaisten hormonimuutosten rooli, mikä on ikääntymisen yhteys ja miten hormonihoido vaikuttaa näihin muutoksiin (Bittner 2009; El Khoudary ja Nasr 2022). Vaihdevuodet eivät myöskään ole keskenään samanlaisia, vaan estrogeenin tuotannon

loppumisen seurauksiin vaikuttavat esimerkiksi elintavat ja mahdollinen hormonikorvaushoito. Aineenvaihduntaterveydessä tapahtuvia muutoksia ajan myötä ei välttämättä voida estää, mutta ikääntymisen, vaihdevuosien ja hormonihoidon monimutkaisen ja kumuloituvan yhteisvaikutuksen tutkiminen voi antaa työkaluja hidastaa haitallisten muutosten etenemistä, ja laskea riskiä sairastua vakavasti.

Tämä tutkimus oli esimerkki hormonihoidon vaikutusten kompleksisuudesta, ihmisen tutkimiseen liittyvien haasteiden monimuotoisuudesta ja alleviivasi jatkotutkimuksen tarpeellisuutta. Sydän- ja verisuonisairaudet sekä tyypin 2 diabetes johtavat usein terveyden, hyvinvoinnin, toimintakyvyn ja elämänlaadun heikkenemiseen, ja ovat johtavia kuolinsyitä sekä Suomessa että maailmalla. Aineenvaihduntaterveydestä huolehtiminen voi estää ennenaikaisia kuolemia, ja edistää toimintakykyistä vanhuutta. Aihetta on tärkeä tutkia lisää, koska kaikki naiset käyvät läpi vaihdevuosien aikaiset hormonimuutokset, lähes puolet naisista käyttää elämänsä aikana hormonihoidoa, ja tarvitaan lisää tietoa sen yhteydestä metabolisen oireyhtymän osatekijöihin.

## LÄHTEET

- Aittokallio, J., Saaresranta, T., Riskumäki, M., Hautajärvi, T., Vahlberg, T., Polo, O., Heinonen, O., Raitakari, O., & Kalleinen, N. (2023). Effect of menopause and age on vascular impairment. *Maturitas*, 169, 46–52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.01.006>.
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J.-C., James, W. P. T., Loria, C. M., & Smith, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation* 120(16), 1640–1645. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
- Arvanitis, M., Qi, G., Bhatt, D. L., Post, W. S., Chatterjee, N., Battle, A., & McEvoy, J. W. (2021). Linear and nonlinear mendelian randomization analyses of the association between diastolic blood pressure and cardiovascular events. *Circulation* 143(9), 895–906. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049819>.
- Bittner, V. (2009). Menopause, age, and cardiovascular risk. *Journal of the american college of cardiology* 54(25), 2374–2375. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.008>.
- Black, D. R., Minkin, M. J., Graham, S., Bernick, B., & Mirkin, S. (2020). Effects of combined 17 $\beta$ -estradiol and progesterone on weight and blood pressure in postmenopausal women of the REPLENISH trial. *Menopause (New York, N.y.)* 28(1), 32–39. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001659>
- Chait, A., & Den Hartigh, L. J. (2020). Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Frontiers in cardiovascular medicine* 7, 22. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>.
- Chartrand, D. J., Murphy-Després, A., Alméras, N., Lemieux, I., Larose, E., & Després, J.-P. (2022). Overweight, obesity, and cvd risk: a focus on visceral/ectopic fat. *Current atherosclerosis reports* 24(4), 185–195. doi: <https://doi.org/10.1007/s11883-022-00996-x>.

- Choi, D., Choi, S., Son, J. S., Oh, S. W., & Park, S. M. (2019). Impact of discrepancies in general and abdominal obesity on major adverse cardiac events. *Journal of the American Heart Association* 8(18), e013471. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013471>.
- Christakis, M. K., Hasan, H., Souza, L. R. D., & Shirreff, L. (2020). The effect of menopause on metabolic syndrome: cross-sectional results from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause: The Journal of the North American Menopause Society* 27(9), 999-1009. doi: [10.1097/GME.0000000000001575](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001575)
- Clayton, G. L., Soares, A. G., Kilpi, F., Fraser, A., Welsh, P., Sattar, N., Nelson, S. M., Tilling, K., & Lawlor, D. A. (2022). Cardiovascular health in the menopause transition: A longitudinal study of up to 3892 women with up to four repeated measures of risk factors. *BMC Medicine* 20(1), 299. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02454-6>.
- Cooney, M. T., Dudina, A., De Bacquer, D., Wilhelmsen, L., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., Jousilahti, P., Keil, U., Thomsen, T., Whincup, P., Graham, I. M., & SCORE investigators. (2009). HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 206(2), 611–616. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.041>
- Coylewright, M., Reckelhoff, J. F., & Ouyang, P. (2008). Menopause and hypertension. *Hypertension* 51 (4), 952–959. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105742>.
- Derby, C. A., Crawford, S. L., Pasternak, R. C., Sowers, M., Sternfeld, B., & Matthews, K. A. (2009). Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. *American Journal of Epidemiology* 169(11), 1352–1361. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwp043>.
- Diabetesliitto. (2021). Tilastotietoa. Diabetesliitto. viitattu 22.9.2023. [https://www.diabetes.fi/diabetes/yleista\\_diabeteksesta/tilastotietoa](https://www.diabetes.fi/diabetes/yleista_diabeteksesta/tilastotietoa).
- Diabetesliitto. (2022). Mihin insuliinia tarvitaan. viitattu 19.3.2024. [https://www.diabetes.fi/diabetes/tyypin\\_1\\_diabetes/insuliini\\_mihin\\_sita\\_tarvitaan#711a8e92](https://www.diabetes.fi/diabetes/tyypin_1_diabetes/insuliini_mihin_sita_tarvitaan#711a8e92).
- Eberhardt, M. S., Ogden, C., Engelgau, M., Cadwell, B., Hedley, A. A., & Saydah, S. H. (2005). Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes—United States, 1988-1994 and 1999-2002. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 293(5), 546–547.
- Eerola, H. (2022). Luteinisoiva hormoni, seerumista (S-LH). Dupdecim Terveyskirjasto. viitattu 24.9.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/snk00003>.

- El Khoudary, S. R., Chen, X., Nasr, A., Billheimer, J., Brooks, M. M., McConnell, D., Orchard, T. J., Crawford, S. L., Matthews, K. A., & Rader, D. J. (2021). HDL (high-density lipoprotein) subclasses, lipid content, and function trajectories across the menopause transition: SWAN-HDL study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 41(2), 951–961. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315355>.
- El Khoudary, S. R., & Nasr, A. (2022). Cardiovascular disease in women: does menopause matter? *Current opinion in endocrine and metabolic research* 27(100419). doi: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2022.100419>.
- Farahmand, M., Bahri Khomamid, M., Rahmati, M., Azizi, F., & Ramezani Tehrani, F. (2021). Aging and changes in adiposity indices: The impact of menopause. *Journal of Endocrinological Investigation* 45(1), 69–77. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01616-2>.
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., Van De Sluis, B., Taskinen, M.-R., Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 38(32), 2459–2472. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
- Ferrara, A., Quesenberry, C. P., Karter, A. J., Njoroge, C. W., Jacobson, A. S., & Selby, J. V. (2003). Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes. *Circulation* 107(1), 43–48. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000042701.17528.95>.
- 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: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01699-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01699-5).
- Goossens, G. H., Jocken, J. W. E., & Blaak, E. E. (2021). Sexual dimorphism in cardiometabolic health: The role of adipose tissue, muscle and liver. *Nature Reviews Endocrinology* 17(1), 47–66. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00431-8>.
- Grady, D., Applegate, W., Bush, T., Furberg, C., Riggs, B., & Hulley, S. B. (1998). Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline

- characteristics. *Controlled clinical trials* 19(4), 314–335. doi: [https://doi.org/10.1016/s0197-2456\(98\)00010-5](https://doi.org/10.1016/s0197-2456(98)00010-5)
- Gregersen, I., Høibraaten, E., Holven, K. B., Løvdahl, L., Ueland, T., Mowinckel, M.-C., Dahl, T. B., Aukrust, P., Halvorsen, B., & Sandset, P. M. (2019). Effect of hormone replacement therapy on atherogenic lipid profile in postmenopausal women. *Thrombosis Research* 184, 1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.10.005>.
- Greendale, G. A., Sternfeld, B., Huang, M., Han, W., Karvonen-Gutierrez, C., Ruppert, K., Cauley, J. A., Finkelstein, J. S., Jiang, S.-F., & Karlamangla, A. S. (2019). Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight* 4(5). doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124865>.
- Grundy, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I., Smith, S. C., & Lenfant, C. (2004). Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 109(3), 433–438. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6>.
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., & de Villiers, T. J. (2012). Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97(4), 1159–1168. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>.
- Heikinheimo, O. (2005). Estrogeenit, keltarauhashormonit ja rinta. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 121(5):525–32.
- Heikinheimo, O., & Kaaja, R. (2022). Hormonikorvaushoito ristiaallokossa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 118(18):1833–1835.
- Hodis, H. N., & Mack, W. J. (2014). Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: Clinical application of the timing hypothesis. *The journal of steroid biochemistry and molecular biology* 142, 68–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.011>.
- Hyvärinen, M., Juppi, H.-K., Taskinen, S., Karppinen, J. E., Karvinen, S., Tammelin, T. H., Kovanen, V., Aukee, P., Kujala, U. M., Rantalainen, T., Sipilä, S., & Laakkonen, E. K. (2021). Metabolic health, menopause, and physical activity—A 4-year follow-up study. *International Journal of Obesity* 46(3), 544–554. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01022-x>.
- Ilanne-Parikka, P. (2021). Diabetes (”sokeritauti”). *Duodecim Terveyskirjasto*. Viitattu 25.10.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00011>.

- Inaraja, V., Thuissard, I., Andreu-Vazquez, C., & Jodar, E. (2020). Lipid profile changes during the menopausal transition. *Menopause* 27(7), 780–787. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001532>.
- Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissén, M., Taskinen, M.-R., & Groop, L. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24(4), 683–689. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.683>.
- Ji, H., Kim, A., Ebinger, J. E., Niiranen, T. J., Claggett, B. L., Bairey Merz, C. N., & Cheng, S. (2020). Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *Jama Cardiology* 5(3), 255–262. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5306>.
- Juppi, H., Sipilä, S., Fachada, V., Hyvärinen, M., Cronin, N., Aukee, P., Karppinen, J. E., Selänne, H., Kujala, U. M., Kovanen, V., Karvinen, S., & Laakkonen, E. K. (2022). Total and regional body adiposity increases during menopause—Evidence from a follow-up study. *Aging Cell* 21(6), e13621. doi: <https://doi.org/10.1111/accel.13621>.
- Kalenga, C. Z., Metcalfe, A., Robert, M., Nerenberg, K. A., MacRae, J. M., & Ahmed, S. B. (2023). Association between the route of administration and formulation of estrogen therapy and hypertension risk in postmenopausal women: a prospective population-based study. *Hypertension* 80(7), 1463–1473. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19938>.
- Kantola, I. (2009). Iäkkään verenpainepotilaan hoito. Viitattu 7.4.2024. <https://www.duodecimlehti.fi/duo98185>
- Karppinen, J. E., Törmäkangas, T., Kujala, U. M., Sipilä, S., Laukkanen, J., Aukee, P., & Kovanen, V. (2022). Menopause modulates the circulating metabolome: Evidence from a prospective cohort study†. *European Journal of Preventive Cardiology* 2022(00), 1–12. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac060>.
- Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., & Chrousos, G. (2011). Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Medicine* 9(1), 48. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>.
- Kirkman, M. S., Briscoe, V. J., Clark, N., Florez, H., Haas, L. B., Halter, J. B., Huang, E. S., Korytkowski, M. T., Munshi, M. N., Odegard, P. S., Pratley, R. E., & Swift, C. S. (2012). Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 35(12), 2650–2664. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1801>.
- Kovanen, V., Aukee, P., Kokko, K., Finni, T., Tarkka, I. M., Tammelin, T., Kujala, U. M., Sipilä, S., & Laakkonen, E. K. (2018). Design and protocol of Estrogenic Regulation of Muscle Apoptosis (ERMA) study with 47 to 55-year-old women’s cohort: Novel results

- show menopause-related differences in blood count. *Menopause* 25(9), 1020–1032. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001117>.
- Kurkela, O., Raitanen, J., Tuovinen, M., Ilanne-Parikka, P., & Forma, L. (2022). Tyypin 2 diabeteksen lisäsairaudet aiheuttavat merkittävän kustannustaakan. *Suomalainen lääkärilehti* 77, e32697.
- Laakso, M. (2005). Metabolisen oireyhtymän uudet kriteerit ja hoito. *Lääketieteellinen aikakauskirja duodecim* 121(14):1521–30. <https://www.duodecimlehti.fi/duo95114#s6>.
- Lakka, H.-M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., & Salonen, J. T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama* 288(21), 2709–2716. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.21.2709>.
- Lara, S., Casanova, G., & Spritzer, P. M. (2010). Influence of habitual physical activity on body composition, fat distribution and metabolic variables in early postmenopausal women receiving hormonal therapy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 150(1), 52–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.007>.
- Lawes, C. M., Hoorn, S. V., & Rodgers, A. (2008). Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *The Lancet* 371(9623), 1513–1518. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60655-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60655-8).
- Lewington, S., Whitlock, G., Clarke, R., Sherliker, P., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Peto, R., & Collins, R. (2007). Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 370(9602), 1829–1839. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4).
- Luoto, R., Moilanen, J., Alha, P., Aalto, A.-M., Koponen, P., & Hemminki, E. (2011). Naisen terveys keski-iässä. 2011. Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen raportteja 67/2011.
- Lääketieteen sanasto: Insuliiniresistenssi (2023). *Duodecim terveyskirjasto*. Artikkelin tunnus: ltt01367 (01367). Viitattu 23.3.2024. <https://www.terveyskirjasto.fi/ltt01367>.
- Lääkäriliitto. (2013). Helsingin julistus. viitattu 20.2.2024. <https://www.laakariliitto.fi/laakariliitto/etiikka/helsingin-julistus/>.
- Madika, A.-L., MacDonald, C. J., Fournier, A., Mounier-Vehier, C., Béraud, G., & Boutron-Ruault, M.-C. (2021). Menopausal hormone therapy and risk of incident hypertension: Role of the route of estrogen administration and progestogens in the E3N cohort. *Menopause* 28(11), 1204. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001839>.



- Mattick, L. J., Bea, J. W., Singh, L., Hovey, K. M., Banack, H. R., Wactawski-Wende, J., Manson, J. E., Funk, J. L., & Ochs-Balcom, H. M. (2022). Serum Follicle-Stimulating Hormone and 5-Year Change in Adiposity in Healthy Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 107(8), 3455–3462. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac238>.
- Mauvais-Jarvis, F., Manson, J. E., Stevenson, J. C., & Fonseca, V. A. (2017). Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocrine Reviews* 38(3), 173–188. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2016-1146>.
- McNeill, A. M., Rosamond, W. D., Girman, C. J., Golden, S. H., Schmidt, M. I., East, H. E., Ballantyne, C. M., & Heiss, G. (2005). The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities' study. *Diabetes Care* 28(2), 385–390. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.385>.
- Mendelsohn, M. E., & Karas, R. H. (1999). The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. *New England Journal of Medicine* 340(23), 1801–1811. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402306>.
- Mikkola, T. S., Tuomikoski, P., Lyytinen, H., Korhonen, P., Hoti, F., Vattulainen, P., Gissler, M., & Ylikorkala, O. (2015). Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 22(9), 976. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000450>.
- Mishra, S. R., Waller, M., Chung, H.-F., & Mishra, G. D. (2022). Association between reproductive lifespan and risk of incident type 2 diabetes and hypertension in postmenopausal women: Findings from a 20-year prospective study. *Maturitas* 159, 52–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.01.001>.
- Moreau, K. L., Hildreth, K. L., Meditz, A. L., Deane, K. D., & Kohrt, W. M. (2012). Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 97(12), 4692–4700. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2244>.
- Mustajoki, P. (2021). Metabolinen oireyhtymä (MBO). *Duodecim Terveyskirjasto*. viitattu 23.9.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00045>.
- Mustajoki, P. (2022a). Veren triglyseridit (rasvat). *Duodecim Terveyskirjasto*. viitattu 25.10.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00820>.
- Mustajoki, P. (2022b). Vyötärölihavuus (keskivartalolihavuus, omenalihavuus). *Duodecim Terveyskirjasto*. viitattu 9.11.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00890>.

- Mäkinen, S., Skrobuk, P., Nguen, Y.-H., & Koistinen, H. (2013). Insuliiniresistenssin mekanismit. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 129(20), 2115–22. <https://www.duodecimlehti.fi/duo11275>.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet (London, England)* 389(10064), 37–55. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5).
- Nilsson, P. M., Tuomilehto, J., & Rydén, L. (2019). The metabolic syndrome – What is it and how should it be managed? *European Journal of Preventive Cardiology* 26(2), 33–46. doi: <https://doi.org/10.1177/2047487319886404>.
- O’Neill, S. M., Travers, C. M., Otahal, P., Khoo, S.-K., & Sharman, J. E. (2024). Menopause and accelerated aortic stiffness. *Maturitas, International journal of midlife health and beoynd* 180(107900). doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107900>.
- Papadakis, G. E., Hans, D., Rodriguez, E. G., Vollenweider, P., Waeber, G., Marques-Vidal, P., & Lamy, O. (2018). Menopausal hormone therapy is associated with reduced total and visceral adiposity: the osteolaus cohort. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 103(5), 1948–1957. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02449>.
- Peltari, H. (2023). Kohonnut verenpaine (verenpainetauti). *Duodecim Terveyskirjasto*. viitattu 25.10.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00034>.
- Pentti, K., Tuppurainen, M. T., Honkanen, R., Sandini, L., Kröger, H., Alhava, E., & Saarikoski, S. (2009). Hormone therapy protects from diabetes: The Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *European Journal of Endocrinology* 160(6), 979–983. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0151>.
- Pereira, R. I., Casey, B. A., Swibas, T. A., Erickson, C. B., Wolfe, P., & Van Pelt, R. E. (2015). Timing of estradiol treatment after menopause may determine benefit or harm to insulin action. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 100(12), 4456–4462. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3084>
- Polo, P. (2015). Vaihdevuosien määritelmä. *Suomalainen lääkäri* duodecim. viitattu 24.9.2023. <https://www.kaypahoito.fi/nix02255>.
- Prentice, R. L., Aragaki, A. K., Chlebowski, R. T., Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Stefanick, M. L., Wactawski-Wende, J., Kuller, L. H., Wallace, R., Johnson, K. C., Shadyab, A. H., Gass, M., & Manson, J. E. (2021). Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50–59 Years of Age.

- American Journal of Epidemiology 190(3), 365–375. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa210>.
- Salpeter, S. R., Walsh, J. M. E., Ormiston, T. M., Greyber, E., Buckley, N. S., & Salpeter, E. E. (2006). Meta-analysis: Effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 8(5), 538–554. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x>.
- Samargandy, S., Matthews, K. A., Brooks, M. M., Barinas-Mitchell, E., Magnani, J. W., Thurston, R. C., & El Khoudary, S. R. (2022). Trajectories of Blood Pressure in Midlife Women: Does Menopause Matter? *Circulation Research* 130(3), 312–322. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319424>.
- Saramies, J., Koironen, M., Auvinen, J., Uusitalo, H., Hussi, E., Cederberg, H., Keinänen-Kiukaanniemi, S., & Tuomilehto, J. (2021). 22-year trends in dysglycemia and body mass index: A population-based cohort study in Savitaipale, Finland. *Primary Care Diabetes* 15(6), 977–984. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.09.010>
- Savolainen-Peltonen, H. (2018). Vaihdevuosien hormonihoidon vaikutukset. *Suomen lääkärilehti* 73(3), 143–145.
- Sorrentino, S. A., Besler, C., Rohrer, L., Meyer, M., Heinrich, K., Bahlmann, F. H., Mueller, M., Horváth, T., Doerries, C., Heinemann, M., Flemmer, S., Markowski, A., Manes, C., Bahr, M. J., Haller, H., von Eckardstein, A., Drexler, H., & Landmesser, U. (2010). Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation*, 121(1), 110–122. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.836346>.
- Soules, M. R., Rebar, R., & Woods, N. (2001). Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertility and sterility* 76(5), 874–878.
- The SPRINT Research Group. (2015). A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *New england journal of medicine* 373(22), 2103–2116. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
- Thurston, R. C. (2018). Vasomotor Symptoms: Natural History, Physiology, and Links with Cardiovascular Health. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society* 21(2), 96–100. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1430131>.
- Thurston, R. C., Johnson, B. D., Shufelt, C. L., Braunstein, G. D., Berga, S. L., Stanczyk, F. Z., Pepine, C. J., Bittner, V., Reis, S. E., Thompson, D. V., Kelsey, S. F., Sopko, G., & Merz, C. N. B. (2017). Menopausal Symptoms and Cardiovascular Disease Mortality in

- the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Menopause* (New York, N.Y.) 24(2), 126–132. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000731>.
- Thurston, R. C., Sutton-Tyrrell, K., Everson-Rose, S. A., Hess, R., & Matthews, K. A. (2008). Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 118(12), 1234–1240. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776823>.
- Tiitinen, A. (2008). Vaihdevuosisoireet. Viitattu 20.11.2023. <https://www.duodecimlehti.fi/duo97588>.
- Tiitinen, A. (2022). Vaihdevuodet. Duodecim Terveyskirjasto. Viitattu 24.9.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00179>.
- Tiitinen, A. (2023a). Vaihdevuosien hormonihoito. Duodecim Terveyskirjasto. Viitattu 24.9.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00178>.
- Tiitinen, A. (2023b). Esivaihdevuodet (premenopaussi). Duodecim Terveyskirjasto. Viitattu 3.5.2024. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01118>
- Tiitinen, A., & Kero, K. (2020). Paikallisestrogeenit ja rintasyöpä. *Lääkärilehti* 3(75), 117–121.
- Tilastokeskus. (2022). 65-vuotiaiden elinajanodote laski vuonna 2021. Viitattu 20.3.2024. <file:///C:/Users/Tero/Zotero/storage/XFD3KIMB/65-vuotiaiden-elinajanodote-laski-vuonna-2021.html>.
- Tune, J. D., Goodwill, A. G., Sassoon, D. J., & Mather, K. J. (2017). Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Translational Research* 183, 57–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.01.001>.
- Tunturi, S. (2021). LDL-kolesteroli eli ”paha kolesteroli” (P-Kol-LDL). Duodecim Terveyskirjasto. viitattu 25.10.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/snk03082>.
- Tunturi, S. (2022). HDL-kolesteroli eli ”hyvä kolesteroli” (P-Kol-HDL). Duodecim Terveyskirjasto. viitattu 25.10.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/snk03083>.
- Turunen, H., & Lyytinen, H. (2014). Perimenopaussi ja hormonihoito. *Lääkärilehti* 19/2014, 1395–1401.
- Tutkimuseettinen neuvottelukunta (TENK). 2023. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan julkaisuja 2023:2.
- Valtioneuvosto. (2023). Vahva ja välittävä Suomi. Pääministeri Petteri Orpon hallituksen ohjelma 20.6.2023. Valtioneuvoston julkaisuja 2023:58.

- The Women's Health Initiative Study Group(WHI). (1998). Design of the women's health initiative clinical trial and observational study. *Controlled clinical trials* 19(1), 61-109. doi: [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(97\)00078-0](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(97)00078-0).
- World health organization (WHO). (2022). Menopause. viitattu 24.9.2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.
- Xing, Z., Kirby, R. S., & Alman, A. C. (2022). Association of age at menopause with type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2018. *Menopause review* 21(4), 229–235. doi: <https://doi.org/10.5114/pm.2022.123514>.
- Zhang, X., Zhu, J., Kim, J. H., Sumerlin, T. S., Feng, Q., & Yu, J. (2023). Metabolic health and adiposity transitions and risks of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 15(1), 60. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01025-w>.
- Zong, G., Li, Y., Wanders, A. J., Alsema, M., Zock, P. L., Willett, W. C., Hu, F. B., & Sun, Q. (2016). Intake of individual saturated fatty acids and risk of coronary heart disease in US men and women: Two prospective longitudinal cohort studies. *The BMJ* 2016, 355. i5796. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5796>.