



Kuva: ANTERO AALTONEN

Teksti: EIJA K. LAAKKONEN

Ikääntymisen kiihdytys- ajot alkavat vaihdevuosista – kestääkö keho mutkissa mukana?

Vaihdevuodet muuttavat naista. Liikunnan, ravitsemuksen ja elämäntapojen vaikutuksista vaihdevuosisoireisiin ei ole vielä yksiselitteistä tutkimustietoa. Elämäntapavalinnat vaikuttavat kuitenkin elämänlaatuun vaihdevuosien jälkeenkin.

Steroidihormonit määrittävät sukupuoliominaisuuksia: androgeenit ovat mieshormoneja ja estrogeenit naishormoneja. Androgeenejä ja estrogeenejä ei saada suoraan aktiivomalla geenistä. Niiden valmistus on moniportainen prosessi, joka alkaa kolesterolista (kuva 1). Valmistuksessa tarvitaan kemiallista koostumusta askel kerrallaan muuttavia entsyymejä. Useiden välivaiheiden kautta syntyy ensin testosteronia, joka on tunnetuin mieshormoni.

Testosteronista on enää yksi askel estradioliin, joka puolestaan on tärkein naishormoni. Tätä askelta toteuttaa aromataasi-niminen entsyymi. Toisin sanoen kaikki elimistön kudokset, jotka pääsevät käsiksi testosteroniin ja joissa on aromataasia, tuottavat myös estradiolia (Longcope ym. 1969). Näin tapahtuu sekä miesten että naisten kudoksissa. Estradiolin merkityksestä miesten elimistölle tiedetään eniten luukudoksesta, muista vaikutuksista on vain vähän tutkimustietoa. Tässä artikkelissa keskitytään kuitenkin naisiin.

Vaihdevuodet, menopaussi, hormonimyrsky: rakkaalla lapsella on monta nimeä

Eniten estradiolia tuottavat naisten munasarjat. Puberteetista vaihdevuosiin estradiolin tuotanto noudattaa kuukausittaista syklistä kiertoa, jonka aikana verenkierron estradiolipitoisuus vaihtelee matalasta korkeaan. Sykliä säädellään mm. aivolisäkkeen vapauttamilla hormoneilla. Näistä tärkein on FSH eli follikkelia stimuloiva hormoni. Tämä takaa kohdun limakalvon uusitumisen ja pitää naiset hedelmällisinä. Kirjaimel-

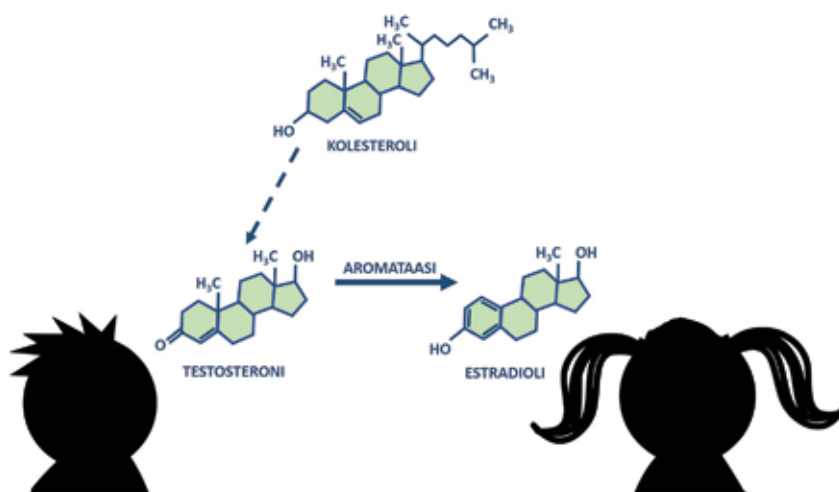
lisesti ottaen menopaussi eli vaihdevuodet tarkoittavat viimeisiä kuukautisia, mutta laajempaan käsitteeseen ne tarkoittavat sitä aikaa, jona keho sopeutuu kuukautiskierron päättymiseen. Tämä vaihe jaetaan pre-, peri- ja postmenopausiin.

Premenopausissa kuukautiskierto on vielä säännöllinen. Nainen on hedelmällisimmillään, kun verenkierrossa on paljon estradiolia ja vähän FSH:ta. Perimenopausissa kierto muuttuu epäsäännölliseksi, veren hormonipitoisuudet sahaavat ylös ja alas ja hedelmällisyys laskee. Postmenopausissa verenhormonitasot sitten kiepahtavat peilikuvikseen: estradiolin määrä jää pysyvästi alhaiseksi ja FSH:n korkeaksi, eikä kuukautisia enää tule. Menopaussi tulee keskimäärin 51 vuoden iässä, mutta normaali vaihtelu on suurta. Myös menopausia edeltävän perimenopausivaiheen pituus on kovin yksilöllinen.

Koska estrogeenireseptoreita, joiden välityksellä monet estradiolin vaikutukset välittyvät, on lähes kaikissa elimistön kudoksissa, vaikuttaa vaihdevuosiin liittyvä hormonimuutos elimistössä laajalti. Esimerkiksi luuston (Sowers ym. 2006) ja lihasten (Bondarev ym. 2019, Greendale ym. 2019) ominaisuuksissa tapahtuu vaihdevuosi-ikässä heikentymistä, joka altistaa osteoporoosille (luukato) ja sarkopenialle (lihaskato ja -heikkous). Estrogeenia sisältävällä hormonikorvaushoidolla voidaan jonkin verran ehkäistä tai ainakin hidastaa luuston ja lihaksiston ikääntymiseen liittyvää heikentymistä (Sipilä ym. 2001, Cheng ym. 2002, Ronkainen ym. 2009, Mikkola ym. 2011). Näyttää siltä, että kehon fysiologiset ikääntymismuutokset kiihtyvät menopausin aikana.

Estradioli pitää naiset vahvoina

Pitkittäistutkimukset, joissa naisia seurattaisiin yli vaihdevuosien, ovat harvinaisia. Tämä johtuu siitä, että vaihdevuosien pituutta ja tarkkaa ajoitusta on vaikea ennustaa, joten tutkimusten toteuttaminen on työlästä, kallista ja vie aikaa. Useimmat tutkimukset perustuvat asetelmaan, jossa verrataan vaihdevuodet ohittaneita naisia sellaisiin vaihdevuodet ohittaneisiin naisiin,



Steroidihormonien valmistus alkaa kolesterolista. Useiden välivaiheiden kautta päädytään mieshormoneista tunnetuimpaan testosteroniin. Aromataasientsyymi tekee testosteronista estradiolia. Estradioli on biologisesti tärkein naishormoni.

jotka kompensoivat estradiolivajetta hormonikorvaushoidolla. Kun tällaisessa asetelmassa käytetään identtisiä kaksoissisaria, voidaan kontrolloida perintötekijöiden vaikutus. Hormonikorvaushoitoa käyttävät naiset kävelevät nopeammin ja hyppäävät korkeammalle kuin kaksoissisarensa (Ronkainen ym. 2009). Kaksoissisarten pohjelihasten isometrinen voimantuotto oli sama. Kun keskushermoston vaikutus ohitettiin stimuloimalla suoraan lihasta käskyttävää hermoa, olivat hormonikorvaushoitoa käyttävät naiset kolmanneksen voimakkaampia kuin heidän kaksoissisarensa (Finni ym. 2011). Se tarkoittaa, että lihaksissa on enemmän voimareserviä, kun estradiolia on saatavilla.

Sitä, miksi ja miten estradioli vaikuttaa lihasvoimaan, ei tarkasti tiedetä (tämän hetken tutkimustiedon yhteenveto löytyy katsausartikkelista Collins, Laakkonen & Lowe 2019). Mekanismeja on pyritty selvittämään käyttämällä koe-eläinmalleja. Tavallisin malli on sellainen, jossa aikuiselta koe-eläimeltä (yleensä hiiri tai rotta) poistetaan munasarjat. Tällä matkitaan vaihdevuositilaa, jossa munasarjat lakkaavat tuottamasta estradiolia ja keho jää suoraan muissa kudoksissa testosteronista tehtävän estradiolin varaan. Estradioli voidaan palauttaa takaisin verenkiertoon käyttämällä estradiolia vapauttavia kapseleita tai estradiolipistoksia. Tämä vastaa siis naisten käyttämää hormonikorvaushoitoa.

Koe-eläinasetelmien avulla estradiolin on havaittu vaikuttavan suoraan lihassolujen supistuskoneistoon. Supistuskoneiston toiminta heikkenee, jos eläimiltä poistetaan munasarjat, ja palautuu, kun estradiolivaje korjataan (Moran ym. 2006, Moran ym. 2007). Vastaavasti lihasten voimantuotto voidaan palauttaa antamalla estradiolia (Moran ym. 2006, Moran ym. 2007, Lowe ym. 2010, Greising ym. 2011). Toistaiseksi ainoassa julkaistussa lihaksen supistuskoneistoa tutkineessa ihmistutkimuksessa saatiin samansuuntaisia tuloksia: hormonikorvaushoitoa käyttäneiden naisten lihassolujen voimantuotto ja myosiiniproteiinien toiminta olivat tehokkaampia kuin heidän kaksoissisarensa, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa (Qaisar ym. 2013).

Estradioli vaikuttaa myös lihassolujen geenien luentaan (Pöllänen ym. 2007, Pöllänen ym. 2010, Ronkainen ym. 2010, Laakkonen ym. 2017a) ja luenta sääteleviin tekijöihin (Olivieri ym. 2014). Todennäköisiä solutason prosesseja, joihin estradioli suoraan vaikuttaa, ovat kudoksen kokoon ja uusiutumiseen vaikuttaminen, solujen aineenvaihdunnan ohjaus sekä kudoksen tulehdustilan sääntely. Ainakin osittain estradiolin vaikutukset välittyvät lihaksista löytyvien estrogeenireseptoreiden kanavoimina. Muuntogeenisten hiirten, joiden lihaksissa estrogeenireseptori alphan toiminta on estetty, solun energia-aineenvaihdunnan keskusyksiköiden eli mitokondrioiden toiminta häiriintyy (Ribas ym. 2010, Torres ym. 2018). Lisäksi lihaksen kantasolujen toiminta heikkenee ja määrä vähenee (Collins ym. 2019).

Viekö menopaussi liikuntamotivaation?

Estrogeenireseptorin toiminnan estymiseen liittyy koko kehon painon ja erityisesti kehon rasvan mää-

rän kasvu (Heine ym. 2000, Brown ym. 2009, Ribas ym. 2010, Gorres ym. 2011, Collins ym. 2018). Tämä saattaa johtua solutason aineenvaihdunnan muuttamisesta. Toisaalta estradiolin puutoksen on havaittu vaikuttavan myös eläinten käyttäytymiseen. Tavalliset hiiret, joilla on vapaa pääsy juoksupyörään, juoksevat mielellään kilometrikaupalla. Kun hiiriltä poistetaan munasarjat, niiden juoksuinnostus romahtaa, mutta se palautuu, mikäli estradiolivaje korjataan (Gorzek ym. 2007, Greising YM. 2011). Sitä kumpi tulee ensin, juoksumotivaatio katoaa, jolloin eläin lihoo, vai aineenvaihdunta muuttuu, jolloin eläin lihoo eikä enää jaksu juosta, ei tiedetä. Sitäkään ei tiedetä, johtaako estradiolivaje myös naisten juoksuinnostuksen katoamiseen. Tämän hetkisen tutkimustiedon mukaan naisten vaihdevuosiin liittyy kehon rasvoittuminen ja erityisesti kehon rasvan jakautumisen muutos. Premenopausaalisilla naisilla kehon rasvasta noin 5–8 prosenttia sijaitsee vatsaontelon alueella, mutta luku on 15–20 prosenttia menopausin jälkeen (Douchi ym. 1998, Morita ym. 2006, Genazzani ym. 2006).

Viitteitä estradiolin vaikutuksesta liikuntamotivaatioon on saatu muutamasta ihmistutkimuksesta. Yhdysvaltalainen tutkimusryhmä antoi premenopausaalisille naisille joko pelkästään estradiolin tuotannon estävää lääkettä tai sen lisäksi myös estradiolilisää (Melanson ym. 2018). Kun naisten fyysinen aktiivisuus mitattiin liikemittarilla, havaittiin estradiolilisää saaneiden naisten olevan fyysisesti hieman aktiivisempia kuin pelkkää estradioliestäjää saaneet naiset. Tutkimuksen tulosten tulkintaa vaikeuttaa se, että käytetty estolääkitys vähentää myös testosteronimäärää.

Kahdessa aiemmin tehdyssä tutkimuksessa naisten energiankulutus mitattiin toistomittauksilla ennen ja jälkeen menopausin (Lovejoy ym. 2008, Duval ym. 2013). Molemmissa tutkimuksissa energiankulutuksen havaittiin laskevan ja kehon rasvoittuvan. Vaikka näissä tutkimuksissa ei suoraan raportoitu fyysisen aktiivisuuden määrän laskevan, on energiankulutuksen lasku epäsuora osoitus sen vähentymisestä. Näissä tutkimusjulkaisuissa ei myöskään raportoitu naisten lihasten suorituskyvyn mahdollisia muutoksia. Poikileikkausasetelmalla tehtyjen tutkimusten perusteella on päätelty, että menopausiin liittyvä hormonimuutos heikentää naisten lihasten suorituskykyä (Calmels ym. 1995, Cheng ym. 2009, da Camara ym. 2015, Bondarev ym. 2018).

Elämäntapojen vaikutusta menopausimuutoksiin tutkittu vähän

Vaihdevuosisivaiheen ylittäviä pitkittäistutkimuksia, joissa olisi selvitetty hormonimuutoksen vaikutusta naisten fyysisen aktiivisuuden, lihasten suorituskyvyn ja kehonkoostumuksen muutokseen, ei toistaiseksi ole saatavilla. Hormonimuutos aiheuttaa monille naisille oireita, joita kutsutaan yleisnimellä vaihdevuosisoireet. Myös lantionpohjan lihasten heikentymisestä johtuvat oireet ovat yleisiä vaihdevuosi-ikäisillä ja sitä vanhemmilla naisilla.

Koetut vaihdevuosi- ja lantionpohjaoireet saattavat rajoittaa naisten fyysistä aktiivisuutta. Vaihdevuosisoireita, tai lähinnä kuumia aaltoja, on pyritty lieven-

tämään liikuntainterventioilla (Daley ym. 2014, Lyon ym. 2018). Tulokset ovat olleet heikkoja. Liikunta ja fyysinen aktiivisuus ovat silti suositeltavia ja terveyden kannalta hyödyllisiä kaikenikäisille. Oikein toteutettu lihaskuntoharjoittelu vahvistaa lantionpohjan lihaksia ja siten estää virtsankarkailua ja muita lantionpohjaoireita (Aukee ym. 2002).

Tutkimuksessa, johon osallistui keski-ikäisiä vaihdevuosien eri vaiheissa olevia naisia, lantionpohjaoireiden havaittiin olevan yhteydessä vähäisempään keskiraskaalla tai raskaalla teholla suoritettavaan fyysisen aktiivisuuden kokonaismäärään (Laakkonen ym. 2017b). Joko vähemmän liikkuvat oireilevat enemmän tai ne, joilla on enemmän oireita, liikkuvat vähemmän. Ei tiedetä, kumpi on syy ja kumpi seuraus. Vaihdevuosioireiden kokeminen sen sijaan oli yhteydessä hieman suurempaan kevytتهoisen fyysisen aktiivisuuden määrään (Laakkonen ym. 2017b). Tämän tutkimuksen osallistujista lähes 80 prosenttia raportoi kokevansa vaihdevuosioireita ja yli puolet lantionpohjaoireita. Ei tiedetä, miksi jotkut naiset eivät koe lainkaan vaihdevuosioireita, vaikka toisilla naisilla oireet voivat olla hyvinkin häiritseviä ja jopa elämänlaatua heikentäviä. Liikunta ei saatavilla olevan tutkimustiedon mukaan poista vaihdevuosioireita, mutta sitä ei ole tutkittu, suojaako pidempiaikainen fyysisesti aktiivinen elämäntapa tai hyvä fyysinen kunto vaihdevuosioireilta.

Elämäntapojen ja vaihdevuosioireiden välisistä yhteyksistä on yleensäkin hyvin vähän tutkimustietoa. Ravitsemustottumusten ja vaihdevuosioireiden yhteyksistä saadut tulokset ovat ristiriitaisia. Esimerkiksi ruokavalion, joka sisältää runsaasti soijavalmisteita, on osoitettu olevan yhteydessä sekä vähäisempään että suurempaan vaihdevuosioireiden kokemisen määrään (Nagata ym. 2001, Dorjgochoo ym. 2011). Menopausin ja syömisestä yhteydestä on julkaistu vain kaksi pitkittäistutkimusta. Toisessa havaittiin ruokahalun kasvavan (Duval ym. 2014) ja toisessa todettiin naisten ryhtyvän rajoittamaan syömänsä ruuan määrää menopausin johdosta (Drobnjak ym. 2014).

Vielä ei siis ole selvää, miten vaihdevuodet tai niihin liittyvä hormonimuutos tarkalleen ottaen vaikuttavat liikunta-aktiivisuuteen, ravitsemuskäyttäytymiseen sekä kehonkoostumukseen ja siten naisten terveyteen. On joka tapauksessa selvää, että fyysinen aktiivisuus ylläpitää kehon toimintakykyä ja että energiamäärältään suuret ruoka-annokset ja energiatiheät ruoka-aineet ovat yhteydessä lihomiseen. Toisaalta tiedämme myös, että liikuntainterventiot, joihin yhdistetään ravitsemusinterventio, ovat tehokkaita painonhallinnan välineitä myös menopausin jälkeen (Cheng, Hsub & Liu 2018). Elämäntapavalinnoilla voidaan siis ainakin jonkin verran vaikuttaa menopausiin liittyvään kehonkoostumuksen muutokseen.

EIJA K. LAAKKONEN

Akatemiatutkija

Gerontologian tutkimuskeskus

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Sähköposti: eija.k.laakkonen@jyu.fi

LÄHTEET:

- Longcope, C., Kato, T., & Horton, R.** 1969. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Invest.* 48(12): 2191–2201.
- Sowers, M.R., Jannausch, M., McConnell, D., Little, R., Greendale, G.A., Finkelstein, J.S., Neer, R.M., Johnston, J., Ettinger, B.** 2006. Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 1261–1267.
- 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): pii: 124865.
- Bondarev, D., Laakkonen, E.K., Finni, T., Kokko, K., Kujala, U.M., Aukee, P., Kovanen, V., Sipilä, S.** 2018. Physical performance in relation to menopause status and physical activity. *Menopause.* 25: 1432–1441.
- Sipilä, S., Taaffe, D.R., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J., Suominen, H.** 2001. Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clin Sci (Lond).* 101(2): 147–157.
- Cheng, S., Sipilä, S., Taaffe, D.R., Puolakka, J., Suominen, H.** 2002. Change in bone mass distribution induced by hormone replacement therapy and high-impact physical exercise in post-menopausal women. *Bone.* 31(1): 126–135.
- Ronkainen, P.H.A., Kovanen, V., Alén, M., Pöllänen, E., Palonen, E.M., Ankarberg-Lindgren, C., Hämäläinen, E., Turpeinen, U., Kujala, U.M., Puolakka, J., Kaprio, J., Sipilä, S.** 2009. Postmenopausal hormone replacement therapy modifies skeletal muscle composition and function: a study with monozygotic twin pairs. *J Appl Physiol* (1985). 107(1): 25–33.
- Mikkola, T.M., Heinonen, A., Kovanen, V., Cheng, S., Kujala, U.M., Suominen, H., Alén, M., Puolakka, J., Ankarberg-Lindgren, C., Ronkainen, P.H.A., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Rantanen, T., Sipilä, S.** 2011. Influence of long-term postmenopausal hormone-replacement therapy on estimated structural bone strength: a study in discordant monozygotic twins. *J Bone Miner Res.* 26(3): 546–552.
- Finni, T., Noorkoiv, M., Pöllänen, E., Ronkainen, P.H.A., Alén, M., Kaprio, J., Kovanen, V., Sipilä, S.** 2011. Muscle function in monozygotic female twin pairs discordant for hormone replacement therapy. *Muscle Nerve.* 44(5): 769–775.
- Collins, B.C., Laakkonen, E.K., Lowe, D.A.** 2019. Aging of the musculoskeletal system: How the loss of estrogen impacts muscle strength. *Bone.* 123: 137–144.
- Moran, A.L., Warren, G.L., Lowe, D.A.** 2006. Removal of ovarian hormones from mature mice detrimentally affects muscle contractile function and myosin structural distribution. *J. Appl. Physiol.* 100(2): 548–559.
- Moran, A.L., Nelson, S.A., Landisch, R.M., Warren, G.L., Lowe, D.A.** 2007. Estradiol replacement reverses ovariectomy-induced muscle contractile and myosin dysfunction in mature female mice. *J Appl Physiol* (1985). 102(4): 1387–1393.
- Lowe, D.A., Baltgalvis, K.A., Greising, S.M.** 2010. Mechanisms behind Estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 38(2): 61–67.
- Greising, S.M., Baltgalvis, K.A., Kosir, A.M., Moran, A.L., Warren, G.L., Lowe, D.A.** 2011. Estradiol's beneficial effect on murine muscle function is independent of muscle activity. *J. Appl. Physiol.* 110(1): 109–115.
- Qaisar, R., Renaud, G., Hedström, Y., Pöllänen, E., Ronkainen, P.H.A., Kaprio, J., Alén, M., Sipilä, S., Artemenko, K., Bergquist, J., Kovanen, V., Larsson, L.** 2013. Hormone replacement therapy

improves contractile function and myonuclear organization in single fibres from postmenopausal monozygotic female twin pairs. *J Physiol.* 591(9): 2333–2344.

Pöllänen, E., Ronkainen, P.H.A., Suominen, H., Takala, T., Koskinen, S., Puolakka, J., Sipilä, S., Kovanen, V. 2007. Muscular transcriptome in postmenopausal women with and without hormone replacement. *Rejuvenation Research.* 10(4): 485–500.

Pöllänen, E., Fey, V., Törmäkangas, T., Ronkainen, P.H.A., Taaffe, D., Takala, T., Koskinen, S., Cheng, S., Puolakka, J., Kujala, U.M., Suominen, H., Sipilä, S., Kovanen, V. 2010. Power Training and Postmenopausal Hormone Therapy Affect Transcriptional Control of Specific co-regulated Gene Clusters in Skeletal Muscle. *AGE (Dordr).* 32(3): 347–363.

Ronkainen, P.H.A., Pöllänen, E., Alén, M., Pitkänen, R., Puolakka, J., Kujala, U.M., Kaprio, J., Sipilä, S., Kovanen, V. 2010. Global Gene Expression Profiles in Skeletal Muscle of Monozygotic Female Twins discordant for Hormone Replacement Therapy. *Aging Cell.* 9(6):1098–1110.

Laakkonen, E.K., Soliymani, R., Karvinen, S., Kaprio, J., Kujala, U.M., Baumann, M., Sipilä, S., Kovanen, V., Lalowski, M. 2017a. Estrogenic regulation of skeletal muscle proteome: a study of premenopausal women and postmenopausal MZ cotwins discordant for hormonal therapy. *Aging Cell.* 6(6): 1276–1287.

Olivieri, F., Ahtiaainen, M., Lazzarini, R., Pöllänen E., Capri, M., Lorenzi, M., Fulgenzi, G., Albertini, M.C., Salvioli, S., Alén, M.J., Kujala, U.M., Borghetti, G., Babini, L., Kaprio, J., Sipilä, S., Franceschi, C., Kovanen, V., Procopio, A.D. 2014. Hormone replacement therapy enhances IGF-1 signaling in skeletal muscle by diminishing miR-182 and miR-223 expressions: a study on postmenopausal monozygotic twin pairs. *Aging Cell.* 13(5): 850–861.

Ribas, V., Nguyen, M.T., Henstridge, D.C., Nguyen, A.K., Beaven, S.W., Watt, M.J., Hevener, A.L. 2010. Impaired oxidative metabolism and inflammation are associated with insulin resistance in ER α -deficient mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 298(2): E304–E319.

Torres, M.J., Kew, K.A., Ryan, T.E., Pennington, E.R., Lin, C.T., Buddo, K.A., Fix, A.M., Smith, C.A., Gilliam, L.A., Karvinen, S., Lowe, D.A., Spangenburg, E.E., Zeczycki, T.N., Shaikh, S.R., Neuffer, P.D. 2018. 17 β -estradiol directly lowers mitochondrial membrane microviscosity and improves bioenergetic function in skeletal muscle. *Cell Metab.* 27(1): 167–179.e7.

Collins, B.C., Arpke, R.W., Larson, A.A., Baumann, C.W., Nash, N.L., Juppi, H.-K., Laakkonen, E.K., Sipilä, S., Kovanen, V., Spangenburg, E.E., Kyba, M., Lowe, D.A. 2019. Estrogen Regulates the Satellite Cell Compartment in Females. *Cell Reports.* Painossa. doi: 10.1101/331777.

Heine, P.A., Taylor, J.A., Iwamoto, G.A., Lubahn, D.B., Cooke, P.S. 2000. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor- α knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97(23): 12729–12734.

Brown, M., Ning, J., Ferreira, J.A., Bogener, J.L., Lubahn, D.B. 2009. Estrogen receptor- α and - β and aromatase knockout effects on lower limb muscle mass and contractile function in female mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296(4): E854–E861.

Gorres, B.K., Bomhoff, G.L., Morris, J.K., Geiger, P.C. 2011. In vivo stimulation of oestrogen receptor α increases insulin-stimulated skeletal muscle glucose uptake. *J Physiol.* 589(8): 2041–2054.

Collins, B.C., Mader, T.L., Cabelka, C.A., Iñigo, M.R., Spangenburg, E.E., Lowe, D.A. 2018. Deletion of estrogen receptor α in skeletal muscle results in impaired contractility in female mice. *J Appl Physiol* (1985). 124(4): 980–992.

Gorzek, J.F., Hendrickson, K.C., Forstner, J.P., Rixen, J.L., Moran, A.L., Lowe, D.A. 2007. Estradiol and tamoxifen reverse ovariectomy-induced physical inactivity in mice. *Med Sci Sports Exerc.* 39: 248–256.

Greising, S.M., Carey, R.S., Blackford, J.E., Dalton, L.E., Kosir, A.M., Lowe, D.A. 2011. Estradiol treatment, physical activity, and muscle function in ovarian-senescent mice. *Exp Gerontol.* 46(8): 685–693.

Douchi, T., Yamamoto, S., Nakamura, S., Ijuin, T., Oki, T., Maruta, K., Nagata, Y. 1998. The effect of menopause on regional and total body lean mass. *Maturitas.* 29(3): 247–252.

Morita, Y., Iwamoto, I., Mizuma N., Kuwahata, T., Matsuo, T., Yoshinaga, M., Douchi, T. 2006. Precedence of the shift of body-fat distribution over the change in body composition after menopause. *J Obstet Gynaecol Res.* 32(5): 513–516.

Genazzani, A.R., Gambacciani, M. 2006. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol.* 22(3): 145–150.

Melanson, E.L., Lyden, K., Gibbons, E., Gavin, K.M., Wolfe, P., Wierman, M.E., Schwartz, R.S., Kohrt, W.M. 2018. Influence of Estradiol Status on Physical Activity in Premenopausal Women. *Med Sci Sports Exerc.* 50(8): 1704–1709.

Lovejoy, J., Champagne, C., de Jonge, L., Xie, H., Smith, S. 2008. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes.* 32: 949–58.

Duval, K., Prud'homme, D., Rabasa-Lhoret, R., Strychar, I., Brochu, M., Lavoie, J.-M., Doucet, É. 2013. Effects of the menopausal transition on factors related to energy balance. A MONET group Study. *Eur J Clin Nutr.* 67: 407–411.

Calmels, P., Vico, L., Alexandre, C., Minaire, P. 1995. Cross-sectional study of muscle strength and bone mineral density in a population of 106 women between the ages of 44 and 87 years: relationship with age and menopause. *Eur J Appl Physiol.* 70: 180–186.

Cheng, M.-H., Wang, S.-J., Yang, F.-Y., Wang, P.-H., Fuh, J.-L. 2009. Menopause and physical performance—a community-based cross-sectional study. *Menopause.* 16(5): 892–896.

da Camara, S.M., Zunzunegui, M.V., Pirkle, C., Moreira, M.A., Maciel, A.C. 2015. Menopausal status and physical performance in middle aged women: a cross-sectional community-based study in northeast Brazil. *PLoS One.* 10:e0119480.

Daley, A., Stokes-Lampard, H., Thomas, A., MacArthur, C. 2014. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 11: CD006108.

Lyon, C., Mullen, R., Deffenbacher, B., Reed, A., Nashelsky, J. 2018. Clinical inquiries: Does exercise relieve vasomotor menopausal symptoms? *J Fam Pract.* 67(3): 175–176.

Aukee, P., Immonen, P., Penttinen, J., Laippala, P., Airaksinen, O. 2002. Increase in pelvic floor muscle activity after 12 weeks' training: a randomized prospective pilot study. *Urology.* 60(6): 1020–1023.

Laakkonen, E.K., Kulmala, J., Aukee, P., Hakonen, H., Kujala, U.M., Lowe, D.A., Kovanen, V., Tammelin, T., Sipilä, S. 2017b. Female reproductive factors are associated with objectively measured physical activity in middle-aged women. *PLoS One.* 2(2): e0172054.

Nagata, C., Takatsuka, N., Kawakami, N., Shimizu, H. 2001. Soy product intake and hot flashes in Japanese women: Results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol.* 153(8): 790–793.

Dorjgochoo, T., Gu, K., Zheng, Y., Kallianpur, A., Chen, Z., Zheng, W., Lu, W., Shu, X.O. 2011. Soy intake in association with menopausal symptoms during the first 6 and 36 months after breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat.* 130(3): 879–889.

Duval, K., Prud'homme, D., Rabasa-Lhoret, R., Strychar, I., Brochu, M., Lavoie, J.M., Doucet, E. 2014. Effects of the menopausal transition on dietary intake and appetite: a MONET Group Study. *Eur J Clin Nutr.* 68(2): 271–276.

Drobnjak, S., Atsiz, S., Ditzgen, B., Tuschen-Caffier, B., Ehlert, U. 2014. Restrained eating and self-esteem in premenopausal and postmenopausal women. *J Eat Disord.* 2(1):1. eCollection 2014.

Cheng, C.C., Hsu, C.Y., Liu, J.F. 2018. Effects of dietary and exercise intervention on weight loss and body composition in obese postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 25(7): 772–782.