

Mats Hammar, överläkare, professor, avdelningen för obstetrik och gynekologi, kvinnokliniken, institutionen för molekylär och klinisk medicin, Hälsouniversitetet, Linköping

Regelbunden motion minskar övergångsbesvären i klimakteriet

Menopaus är kvinnans sista spontana menstruationsblödning och fastställs enligt WHO:s definition när tolv månader förflutit utan ytterligare blödning. Klimakteriet är ett mindre tydligt definierat begrepp, men avser vanligen en tidsperiod på fem till tio år före och efter menopaus, som präglas av förändringar i möjligheten till reproduktion och i produktion av könshormoner.

Medianåldern för menopaus i västvärlden brukar i studier ligga kring 51–52 år och ca 2 år tidigare hos rökare. Orsaken till menopaus är att den ovariella östrogenbildningen avtagit så mycket att endometriet inte längre stimuleras och därför inte behöver stötas ut. Östrogen bildas i ovariets folliklar under stimulans från hypofysen och hypotalamus. Efter ovulationen utvecklas från resterna av follikeln en corpus luteum som fortsätter att bilda östrogen, men som framför allt producerar progesteron fram till nästa mens eller under en kommande graviditet. Folliklarna har anlagts redan kring fostervecka 8 utan att några nya folliklar därefter bildas. Ständigt börjar ett antal folliklar växa till för att försöka utvecklas till mogna folliklar som kan ovulera, men bara de folliklar som får tillräcklig stimulans från hypofysen växer vidare medan de allra flesta snart tillbakabildas. Folliklar förbrukas således under livets alla faser – även under perioder när kvinnan inte eller endast sällan ovulerar, som under fosterlivet, den prepubertala perioden, under graviditet och amning och perioder med p-piller. Redan cirka fem till tio år före menopaus har de kvarvarande folliklarnas kvalitet försämrats, bl a avseende sin förmåga att producera östrogen. Detta uttrycker sig hos de flesta kvinnor som oregelbundna mensblödningar, en period som enligt prospektiva studier i genomsnitt omfattar knappt fyra år innan mensens helt upphör och kvinnan når menopaus [1]. Cirka 10 procent av alla kvinnor har helt regelbundna menscykler som plötsligt upphör och inte återkommer [1]. Efter menopaus finns normalt ett antal folliklar kvar, som är otillräckliga för att framkalla mensblödningar men som ger varierande östrogennivåer, vilka dels kan störa vissa typer av insatt hormonbehandling, dels kan göra så att symtomintensiteten varierar hos kvinnor som utvecklar besvär. Inte förrän fyra till fem år efter menopaus är folliklarna helt slut, och östrogennivåerna når en stabil låg nivå.

Olika symtom kring menopaus

Vegetativa besvär. Mellan 50 och 75 procent av alla kvinnor i västvärlden rapporterar vegetativa besvär med värmevall-

Sammanfattat



Östrogenbehandling motverkar flera av de besvär och förändringar som inträffar hos många kvinnor kring menopaus men ger ibland oönskade effekter eller biverkningar. Östrogen kan inte användas av alla kvinnor, t ex kvinnor med benägenhet för blodpropp eller de som haft bröstcancer.

Även fysisk aktivitet motverkar de flesta av de förändringar som uppträder i övergångsåldern, ibland lika påtagligt som östrogen, i vissa fall mer påtagligt.

Tiden kring menopaus kan för den kvinna som inte redan är fysiskt aktiv vara ett bra tillfälle att skaffa sig regelbundna motionsvanor bl a för att motverka en del av de förändringar som menopausen för med sig.

Besvär av sköra slemhinnor i underlivet påverkas dock inte alls av fysisk aktivitet men kan i princip alltid enkelt avhjälpas med lokal östrogenbehandling.

Motion som medicin

Serien startade i nr 20/2004.

ningar och svettningar kring menopaus, ofta med negativa effekter på nattsömnen och välbefinnandet [1-3]. Symtomen kan uppträda redan hos kvinnor med oregelbundna mensblödningar, men är vanligast just efter den sista menstruationen [1-3]. Dessa besvär anses bero på att termostaten, belägen i hypotalamus, blir mindre stabil och plötsligt kan ändra sin inställning till en lägre nivå, varvid kroppen behöver göra sig av med energi i form av strålningsvärme och avdunstning av svett. Termostatens minskade stabilitet beror troligen på att östrogenminskningen lett till förändrad aktivitet i noradrenerga och opioida system i CNS – t ex β -endorfin – som normalt stabiliserar termostaten [4].

Man kan indirekt visa att β -endorfinaktiviteten sjunker

hos kvinnor efter menopaus på grund av låga könssteroidnivåer. β -endorfin dämpar normalt GnRH- och LH-pulsatiliteten. Hos kvinnor i fertil ålder innebär farmakologisk blockad av β -endorfin med en opioidantagonist att GnRH- och LH-pulsatiliteten ökar. Hos kvinnor efter menopaus leder dock blockad av β -endorfin inte till ökad GnRH-pulsatilitet, eftersom de låga östrogennivåerna innebär att β -endorfinaktiviteten också är låg. Under östrogenbehandling däremot ger blockad av β -endorfin ökad GnRH-pulsatilitet. β -endorfinkoncentrationen i likvor korrelerar dessutom med cirkulerande östrogenkoncentrationer.

Några grupper, inklusive vi själva, har funnit att koncentrationen i blod av den kraftigt kärvidgande och svettkörtelstimulerande peptiden »calcitonin gene-related peptide« (CGRP) är högre under än mellan värmevallningarna hos kvinnor med sådana besvär. Dessutom är dygnsurinutsöndringen av CGRP större hos postmenopausala kvinnor med vegetativa besvär än hos besvärsfria kvinnor [4]. CGRP, som bildas i nervvävnad, kan därför tänkas vara en viktig mediator av signaler från termostaten ut till perifera kärl och svettkörtlar i samband med vallningar.

Humörproblem. Många kvinnor kring menopaus rapporterar svängningar i humöret, nedstämdhet och ibland energiförlust. Dessa symtom anses i huvudsak vara kopplade till de vegetativa besvären med därmed sammanhängande sömnproblem, minskad livskvalitet och ökad psykologisk sårbarhet [5-7]. Enstaka placebokontrollerade studier har gjorts av östrogen-effekter på kvinnor helt utan vegetativa besvär. Den ena antyder att de minskade östrogennivåerna direkt kan framkalla humöreffekter [5] medan den andra inte fann några effekter alls på välbefinnandet av östrogen under tre månader [7].

Urogenitala besvär. Uppemot hälften av alla kvinnor får några år efter menopaus besvär orsakade av atrofi i urogenitalslemhinnor med dyspareuni (smärta i samband med coitus), sveda vid miktions och ökad förekomst av urinvägsinfektioner [2, 3]. Dessa symtom kommer vanligen först några år efter menopaus, då östrogennivåerna blivit stabilt låga, eftersom slemhinnorna i underlivet normalt stimuleras av även låga nivåer av östrogen. Olikheter i olika vävnaders känslighet för östrogen kan bero på t ex olika koncentration av och fördelning mellan de två olika östrogenreceptorerna α och β .

Osteoporos. Minskad bildning av östrogen innebär ökad ben-



FOTO: GREATSHOTS

Regelbunden fysisk aktivitet har en rad positiva effekter på symtom och metabola förändringar kring menopaus, sannolikt också på de typiska vegetativa symtomen. Effekterna skiljer sig inte från dem man ser hos personer också i andra åldrar, men de är påtagliga och påverkar fenomen som annars blir tydliga just i övergångsåldern.

förlust i skelettet. Benvävnad har östrogenreceptorer, och såväl osteoblasten som osteoklasten påverkas direkt och indirekt av sjunkande östrogenproduktion via bl a ändrad bildning av interleukiner. Även balansförmågan påverkas sannolikt av östrogen och försämras efter menopaus [8]. Dessa effekter av östrogen utövas troligen i lillhjärnan, där signaler integreras för att kontrollera och upprätthålla balansen. Med minskande östrogenproduktion kommer benförlusten under en tioårsperiod att vara snabbare, vilket bidrar till att vissa äldre kvinnor så småningom drabbas av benskörhet. I kombination med ökad risk att falla leder detta till risk för de typiska benskörhetsfrakturerna, framför allt i handled, lårbenshals och ryggkotor.

Hjärt-kärlsjukdom. En lång rad epidemiologiska studier har visat lägre morbiditet och mortalitet i ischemisk hjärtsjukdom hos kvinnor som östrogenbehandlas än hos

kvinnor som inte använder sådan behandling. Flera olika mekanismer skulle kunna förklara detta såsom östrogens positiva effekter på blodfetterna, dess relaxerande effekt på kranskärl och antioxidativa effekter som hämmar oxidationen av LDL i kärnväggen. En annan förklaring kan vara att kvinnor som väljer östrogenbehandling i själva verket är mer hälsomedvetna och har en annan livsstil.

De senaste åren har två placebokontrollerade prospektiva studier inte kunnat visa att kvinnor som lottats att använda konjugerade östrogen har mindre risk för ischemisk hjärtsjukdom än de som fått placebo, utan åtminstone under första året efter insatt behandling snarast något större risk [9, 10]. Den något ökade risken för hjärtinfarkt under de första årens behandling kan bero på östrogens effekt på koagulationssystemet med något ökad benägenhet för blodpropp, som då kan drabba hjärtats kranskärl [9, 10]. Detta har lett till att östrogenbehandling idag inte rekommenderas som vare sig primär- eller sekundärprofylax mot hjärt-kärlsjukdom [11].

Hormonell behandling av övergångsbesvär

Värmevallningar och svettningar är den vanligaste orsaken till att kvinnor i Sverige söker medicinsk hjälp i övergångsåldern. Östrogen minskar dessa besvär mycket påtagligt (ca 90 procents reduktion av antalet vallningar/dygn) och förbättrar därmed nattsömn och välbefinnandet [12, 13]. Samtidigt minskar behandlingen besvär av sköra slemhinnor i slidan och urinblåsan, minskar förlusten av benmassa, förbättrar

eventuellt också balansen och har bra effekter på blodfetter. Eftersom östrogen minskar förlusten av benmassa under åren efter menopaus förebygger östrogenbehandling uppkomsten av osteoporos och osteoporosfrakturer hos kvinnor med risk för detta [11]. Möjligen minskar östrogenbehandling också risken för cancer i tjocktarmen och för Alzheimers sjukdom [11]. Långvarig enahanda behandling med östrogen kan dock på sikt leda till risk för hyperplasi och cancer i endometriet. Man brukar därför alltid kombinera östrogen med gestagen, s k hormonell ersättningsbehandling (hormone replacement therapy; HRT). Gestagener är syntetiskt progesteron, som verkar antiöstrogen i endometriet, vilket bl a leder till att östrogenstimulerad proliferation motverkas, celledningarna upphör och endometriet differentieras i stället. Östrogen ges dagligen, och gestagenet kan läggas till under ca 12–14 dagar per månad (sekventiell HRT), vilket leder till att kvinnan får regelbundna månatliga menstruationsliknande blödningar. Efter några års behandling kan såväl östrogenet som gestagenet ges dagligen (kontinuerligt kombinerad HRT), och kvinnan kan därmed slippa blödningar. De första månaderna under sådan behandling kan småblödningar förväntas, men senare skall blödningar under kontinuerligt kombinerad HRT anses som olaga blödning och utredas. Såväl förväntade blödningar under sekventiell behandling, olaga blödning under kontinuerligt kombinerad HRT, som negativa effekter på humöret av gestagen är vanliga orsaker till att kvinnor avslutar HRT [14, 15]. Illamående och bröstspänningar är andra inte ovanliga men ofta snabbt övergående besvär.

De allvarligaste biverkningarna av HRT är blodpropp och bröstcancer [11]. Risken för blodpropp fördubblas med östrogen, men eftersom risken är liten från början är den absoluta ris-

II Fakta

Positiva effekter av regelbunden motion kring och efter menopaus

- Förbättrar den kardiovaskulära hälsan
- Motverkar insulinresistens
- Motverkar förhöjt blodtryck
- Förbättrar lipoproteinprofilen
- Motverkar viktökning
- Motverkar benförlust och osteoporos
- Motverkar nedstämdhet
- Motverkar troligen vegetativa symtom
- Minskar sannolikt risken för en del cancerformer
- Motverkar inte urogenitala atrofisymtom

Det finns behov av forskning om bl a:

- Effekter av olika typer av fysisk aktivitet, intensitet, duration, frekvens
- Hur fysisk aktivitet samverkar med (och eventuellt motverkar) andra behandlingsformer
- Hur olika riskgrupper bäst motiveras för att starta och upprätthålla regelbunden fysisk aktivitet
- Mekanismerna bakom olika effekter av fysisk aktivitet på individen
- Långtidseffekter av fysisk aktivitet på individen

ANNONS

ken liten även under hormonbehandling. I den prospektiva sk WHI-studien fann man för tromboembolisk sjukdom riskkvot 2,11 (95 procents konfidensintervall 1,58–2,82) för kvinnor med HRT jämfört med placebo, och det kalkylerade antalet fall/10 000 kvinnor/år var 34 i HRT-gruppen mot 16 i placebogrupper [9]. Samma studie visade för bröstcancer riskkvot 1,26 (95 procents konfidensintervall 1,0–1,59) med 38 fall/10 000 kvinnor/år i HRT-gruppen mot 30 i placebogrupper [9]. Bröstcancer drabbar knappt var tionde svensk kvinna någon gång under livet. Om alla svenska kvinnor skulle använda östrogen mot övergångsbesvär under fem till tio år skulle ytterligare cirka tre kvinnor av 100 drabbas [11].

Insikten att långvarig HRT ökar risken för bröstcancer kombinerad med att behandlingen – åtminstone inte i det korta perspektivet – knappast har skyddande effekt mot hjärt-kärlsjukdom, har gjort att HRT idag framför allt rekommenderas för symtombehandling under ett begränsat antal år. Kvinnor med bröstcancer eller tidigare trombos avråds fortfarande från HRT, och en del kvinnor söker andra behandlingsalternativ på grund av biverkningar eller aktiv önskan att undvika hormonbehandling. Det finns således behov av alternativ.

Alternativ till hormonell behandling

Ett litet antal farmakologiska alternativ till HRT har identifierats; dock inget som minskar de vegetativa besvären lika effektivt som HRT. Den centrala α -agonisten klonidin minskar besvären något enligt placebokontrollerade studier, liksom serotoninåterupptagshämmare. Belladonnaergotamin anses ha viss effekt, men placebokontrollerade studier saknas. Eftersom de vegetativa besvären delvis kan förklaras av ändringar i β -endorfinaktiviteten i hypotalamus kan man överväga behandlingar som aktiverar detta system, som akupunktur och regelbunden fysisk aktivitet. Vi har prövat akupunktur, som visat sig minska besvären mer än alla kända farmakologiska alternativ till HRT [16]. Effekten av regelbunden fysisk aktivitet diskuteras nedan.

Effekt av fysisk aktivitet på olika symtom kring menopaus

Vegetativa besvär med värmevallningar och svettningar har visats förekomma mindre ofta hos kvinnor som motionerar regelbundet än hos inaktiva kvinnor. Vi fann att postmenopausala kvinnor som motionerade regelbundet i genomsnitt två timmar/vecka rapporterade mindre övergångsbesvär än kvinnor i en kontrollgrupp [17]. De fysiskt aktiva kvinnorna hade valts ur medlemsregistret i en idrottsförening och fick besvara samma enkät som skickades ut till två kompletta ålderskohorter i Linköping. Bland de fysiskt aktiva kvinnorna fanns både kvinnor med och utan besvär, och den senare gruppen tränade i snitt signifikant fler timmar/vecka än de som hade besvär. I en senare studie undersöktes två hela ålderskohorter från Linköping avseende bl a vegetativa besvär och motionsvanor, och återigen fann vi att de som tränade mest hade signifikant mindre förekomst av vegetativa besvär [18]. Förklaringen till dessa observationer kan vara att träningen påverkat kvinnornas hypotalamiska β -endorfinaktivitet, men också att de kvinnor som passerat menopaus utan symtom selekterats till den aktiva gruppen eller att regelbunden motion gör kvinnan van vid värmekänsla och svettning så att hon inte heller lider av och rapporterar de vegetativa symtomen. En interventionsstudie med motion skulle kunna vara av värde för att belysa dessa oklarheter.

I en prospektiv undersökning lottade vi en grupp inaktiva postmenopausala kvinnor till HRT eller olika behandlingsalternativ, varav en grupp fick börja motionera regelbundet och föra dagbok över antalet vallningar och svettningar, besvara livskvalitetsformulär etc [19]. Det visade sig att antalet vall-

ningar minskade och livskvaliteten blev bättre hos de kvinnor som började motionera tre pass/vecka. Cirka hälften av de kvinnor som motionerade regelbundet tre månader hade mycket bra effekt på sina vegetativa besvär och på välbefinnandet, och de valde att fortsätta motionera på samma nivå ytterligare ett halvår (minst) med kvarstående effekt.

Humörproblemen lindras och livskvaliteten förbättras ofta när vallningarna och svettningarna avtar. Motion har visats värdefull genom att verka avslappnande och minska nedstämdhet. Minskad nedstämdhet efter regelbunden motion har visats i flera vetenskapliga undersökningar av kvinnor i allmänhet, men inte specifikt kvinnor i övergångsåldern [20–22].

En metaanalys visade att enstaka träningspass kortvarigt minskar psykisk spänning och att träningspass på minst 20 minuter tre gånger per vecka under tio veckor leder till reducerad psykisk spänning [20]. Aerobisk träning tre gånger/vecka i minst sex veckor förbättrar lätt till måttlig depression men påverkar inte stämningläget hos friska personer [21, 22]. Nyligen visades i en randomiserad studie att livskvaliteten förbättrades signifikant – och i relation till förbättrad syreupptagningsförmåga – hos postmenopausala kvinnor med bröstcancer, som tränade tre pass i veckan under 15 veckor på ergometercykel [23]. I en 14-månadersstudie med kvinnor med osteopeni, lottade mellan en tränings- och en kontrollgrupp, fann man signifikant förbättring av livskvalitetsmått i träningsgruppen [24]. Vi har inte hittat några prospektiva studier som jämför effekten av träning och av östrogen på livskvalitet hos postmenopausala kvinnor med vegetativa besvär, förutom vår egen studie som fann liknande förbättring i båda grupperna [19].

Urogenitala besvär torde inte alls påverkas av fysisk aktivitet men kan enkelt behandlas lokalt med östrogen i lågdos. Sådan behandling ger inga andra värdefulla östrogeneffekter eller biverkningar och kan utan risk användas av alla kvinnor som behöver [11].

Risken för att utveckla osteoporos påverkas av exempelvis ärftliga anlag, rökning, fysisk inaktivitet, östrogenbrist, kortisonbehandling och av vissa sjukdomar. Regelbunden fysisk aktivitet minskar den benförlust som vanligen börjar redan vid 30–35 års ålder och som blir snabbare efter menopaus. En rad undersökningar har visat god effekt av regelbunden motion, och då framför allt av motion som belastar skelettet, som styrketräning i utrustning som kan ge motstånd och belastning, promenader, motionsgymnastik m m [24–29]. Regelbundna promenader och att stå i stället för att sitta visar sig vara relaterat till minskad risk att få höftfraktur [28]. Ökningen i bentäthet relaterar till den totala belastningen som träningsprogrammet givit [29]. Effekten är större ju längre tid och ju oftare man tränar. Dessutom har man sett att regelbunden fysisk aktivitet förbättrar balansen och därmed minskar risken för fall [30].

Fysisk aktivitet som profylax

Övervikt. Många kvinnor frågar i samband med diskussion om HRT om sådan behandling leder till viktökning. En Cochrane-översikt visar att HRT inte leder till mer viktökning än placebo [31]. Fysisk aktivitet innebär snarast viktminskning och framför allt omfördelning med minskad andel fett och ökad muskelmassa [32]. Denna omfördelning verkar inte ytterligare påverkas av samtidig HRT [32, 33]. I en randomiserad studie fann man att redan regelbunden motion med raska promenader signifikant minskar vikten och den totala fettmassan inklusive intraabdominellt fett hos överviktiga postmenopausala kvinnor [34]. Dessutom förelåg ett dos-responsförhållande, dvs ju mer man motionerade, desto mer påtagliga effekter uppnåddes [34].

Hjärt-kärlsjukdom. Risken för hjärt-kärlsjukdom minskar av regelbunden motion, sannolikt förklarad av en rad mekanismer på blodfetter, förbättrad insulinkänslighet, blodtrycksminskning, effekter på kärlväggen och viktminskningen som sådan [23, 35-42]. Detta är visat för både kvinnor och män och i olika åldrar men gäller också för kvinnor i övergångsåldern, inklusive kvinnor som behandlats för bröstcancer [23]. I en stor prospektiv studie fann man att raska promenader hade lika bra effekt på hjärt-kärlrisken som mer intensiva träningsformer, att en dos-effektrelation fanns (ju mer energi man förbrukade på sin träning, desto större riskminskning) och att effekten fanns oberoende av ras, ålder eller kroppsmasseindex (BMI) [41]. Med de nya kunskaper som talar för att östrogenbehandling inte med säkerhet skyddar mot hjärtinfarkt [9, 10] blir denna kunskap om motionens effekter än viktigare. Dessutom förbättrar regelbunden motion syreupptagningsförmågan, muskelstyrkan och orken, något som hormonbehandling inte gör [23, 24, 42].

Cancersjukdomar. En del epidemiologiska data har visat att personer som varit och är fysiskt aktiva har en minskad risk att insjukna i vissa cancersjukdomar såsom bröst- och endometriecancer [43-49]. I flera av studierna hävdas att detta inte bara beror på att de fysiskt aktiva kvinnorna är generellt mer hälsomedvetna och därmed påverkar en rad riskfaktorer. Möjligen kan orsaken vara att mer intensiv träning kan glesa ut eller helt förhindra ägglossningarna, vilket gör att östrogenproduktionen blir mindre och därmed minskar risken för framför allt bröstcancer.

Risker. Skaderisken vid för intensiv och för snabbt ökande träning framför allt hos tidigare inaktiva kvinnor måste beaktas, och i vår prospektiva studie av tidigare inaktiva kvinnor såg vi ett stort tidigt bortfall troligen orsakat av för snabbt ökande träningsintensitet [19]. Intensitet, frekvens och duration bör därför inte ökas för snabbt utan successivt och med försiktighet. Överbelastningsskador kan ta lång tid att läka ut och därmed försvåra träning under lång tid eller göra att kvinnan helt avstår.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis innebär regelbunden fysisk aktivitet många fördelar för kvinnan i övergångsåldern när det gäller såväl symtom som är typiska för åldersperioden som andra symtom och riskfaktorer. De flesta effekterna av träning skiljer sig inte från dem man ser hos personer också i andra åldrar, men är påtagliga och påverkar en rad fenomen som vanligen annars blir tydliga just i övergångsåldern. I en del avseenden förstärker sannolikt motion effekten av HRT.

Man bör välja varierade former för sin motion för att undvika överbelastningsproblem av enahanda träning, aktiviteter man tycker är roliga att utöva och gärna motionera i grupp som innebär ett visst »socialt tryck« att fortsätta träna. Det är viktigt att dessa aktiviteter pågår regelbundet och upprätthålls under lång tid. Regelbundna raska promenader har goda effekter på hälsan, och med ökande intensitet och duration förstärks sannolikt de goda effekterna. När det gäller effekter på benmassan måste skelettet utsättas för viss belastning, varför t ex simning har mindre effekt än träning med styrkeredskap. Simning har ändå bra effekter på hjärta-kärl, muskulatur, kondition och välbefinnande. Vid rekommendationer om fysisk träning bör man alltså försöka individualisera sina råd i relation till vilka effekter man i första hand vill uppnå och vilka egna preferenser kvinnan har. Att hitta motionsformer som man trivs med är förvisso det mest avgörande när det gäller att kunna ändra sin livsstil och sin vardagliga fysiska aktivitetsnivå.

Om kvinnan inte redan ägnar sig åt regelbunden motion

torde tiden kring menopaus vara lämplig att försöka övertyga henne om de många positiva effekter motion innebär, inte minst eftersom regelbunden motion dessutom är kopplad till flera andra hälsobefrämjande faktorer [50].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren är motionsledare i två olika idrottsföreningar och sitter sedan många år i styrelsen för en idrottsförening. Har också föreläst under kurser och symposier sponsrade av olika läkemedelsföretag.

*

En del av de studier som refereras till har haft stöd från Medicinska forskningsrådet, Vårdalstiftelsen, Forskningsrådet i sydöstra Sverige, Cancer- och trafikskadades förening, Nilssons cancerstiftelse samt Hälsouniversitetet och Landstinget i Östergötland.

Referenser

1. McKinley S, Brambilla D, Posner J. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14:103-15.
4. Wyon Y, Spetz AC, Theodorsson E, Hammar M. Concentrations of calcitonin gene-related peptide and neuropeptide Y in plasma increase during flushes in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:25-30.
5. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78:991-5.
12. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes [Cochrane Review]. In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2001.
18. Ivarsson T, Spetz AC, Hammar M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 1998;29:139-46.
19. Lindh-Åstrand L, Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M. The effects of physical activity and estrogens on vasomotor symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2004. In press.
23. Courneya KS, Kackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 2003;21:1651-2.
24. Kemmler W, Engelke K, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender WA. Exercise effects on fitness and bone mineral density in early postmenopausal women: 1-year EFOPS results. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:2115-23.
28. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2300-6.
29. Cussler EC, Lohman TG, Going SB, Houtkooper LB, Metcalfe LL, Flint-Wagner HG, et al. Weight lifted in strength training predicts bone change in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:10-7.
31. Norman RJ, Flight IHK, Rees MCP. Oestrogen and progesterone hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution [Cochrane Review]. In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software; 2000.
32. Figueroa A, Going SB, Milliken LA, Blew RM, Sharp S, Teixeira PJ, et al. Effects of exercise training and hormone replacement therapy on lean and fat mass in postmenopausal women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:266-70.
33. Manns PJ, Williams DP, Snow CM, Wander RC. Physical activity, body fat, and serum C-reactive protein in postmenopausal women with and without hormone replacement. *Am J Human Biol* 2003;15:91-100.
34. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:323-30.
38. Lobo RA, Notelovitz M, Bernstein L, Khan FY, Ross RK, Paul WL. Lp(a) lipoprotein: relationship to cardiovascular disease risk factors, exercise and estrogen. *Am J Obstet Gynaecol* 1992;166:1182-8.
39. Moreau KL, Donato AJ, Seals DR, DeSouza CA, Tanaka H. Regular exercise, hormone replacement therapy and age-related decline in

- carotid arterial compliance in healthy women. *Cardiovasc Res* 2003;57:861-8.
41. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347:716-25.
 47. Moradi T, Adami HO, Ekblom A, Wedren S, Terry P, Floderus B, et al. Physical activity and risk for breast cancer a prospective cohort study among Swedish twins. *Int J Cancer* 2002;100:76-81.
 48. Dorn J, Vena J, Brasure J, Freundheim J, Graham S. Lifetime physical activity and breast cancer risk in pre- and postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:278-85.
 50. Evenson KR, Wilcox S, Pettinger M, Brunner R, King AC, McTiernan A. Women's health initiative observational cohort study. Vigorous leisure activity through women's adult life: the women's health initiative observational cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:945-53.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

ANNONS 2

ANNONS 1