

SAMMANFATTNING

Under klimakteriet sker en rad fysiska förändringar, och symtom uppstår som kan påverka kvinnors hälsa och livskvalitet. Många av dessa kan härledas till minskande nivåer av östrogen i samband med klimakteriet. Det mest karakteristiska symtomet är värmevallningar och svettningar som hos upp emot var tredje kvinna blir så uttalade att de påverkar vardagen negativt och många kan behöva behandling för att mildra symtomen. Andra förändringar i samband med klimakteriet är minskad bentäthet och på sikt ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Detta kan delvis motverkas genom östrogenbehandling, vilket också är den mest effektiva behandlingen mot vallningar och svettningar. Eftersom alla kvinnor inte kan eller vill ha östrogenbehandling, behövs andra behandlingar. Fysisk aktivitet kan vara en sådan metod, som också kan motverka en del av de andra förändringarna som sker efter menopaus, genom att öka bentäthet och muskelstyrka, och minska riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.



FOTO: PRIVAT

HANNA LINDBLOM

medicine doktor, legitimerad sjukgymnast, Institutionen för hälsa, medicin och vård, Enheten för fysioterapi, Linköpings universitet, Linköping



FOTO: PRIVAT

EMILIA BERIN

leg. läkare, ST-läkare, doktorand i obstetrik och gynekologi, institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper, obstetrik och gynekologi, Linköpings universitet, Linköping

Motion kan minska menopausens minus

Effekter av fysisk aktivitet på klimakteriebesvär

OBSERVATIONSTUDIER har tidigare visat att kvinnor som tränar regelbundet har mindre besvär av värmevallningar och svettningar. Evidens från randomiserade studier har dock saknats. Vi genomförde därför en interventionsstudie där symtomatiska kvinnor lottades till styrketräning 3 ggr/vecka i 15 veckor, eller en obehandlad kontrollgrupp/väntelista. Efter 15 veckor sågs signifikant förbättring av symtomen hos den styrketränande gruppen jämfört med kontrollgruppen, med nästan en halvering av besvären. Vi föreslår att styrketräning kan utgöra ett alternativ till behandling för dessa kvinnor, och att detta är ytterligare ett skäl att framhålla rekommendationerna för muskelstärkande fysisk aktivitet vid rådgivning till kvinnor.

Vad är klimakteriet?

Klimakteriet beror på minskad östrogenproduktion från äggstockarna vilket hos de flesta kvinnor leder till olika symtom och dessutom påverkar funktioner med potentiellt negativa hälsoeffekter. Klimakteriet är inte tydligt definierat men är en

period från ett antal år före och efter menopaus som präglas av successivt minskande östrogenproduktion. Menopaus är desto tydligare definierad och är kvinnans sista menstruationsblödning som kan fastställas när ingen ytterligare menstruationsblödning kommit på 12 månader. Menopaus inträffar i västvärlden vid 51–52 års ålder med en normal spridning mellan 45 och 57 år (1). Orsaken till naturlig menopaus är att äggstockarnas förmåga att bilda östrogen successivt minskar. När bildningen inte räcker till för att stimulera livmodersslemhinnan att växa till finns inte heller någon slemhinna som behöver stötas ut och menopaus inträffar.

Symtom och andra förändringar i samband med klimakteriet

Det mest karakteristiska symtomet i anslutning till menopaus är oregelbundna menstruationsblödningar under de sista åren före menopaus och värmevallningar och svettningar (vasomotor-symtom, VMS) som oftast debuterar nära menopaus och som cirka 75 procent av alla kvinnor

kommer att uppleva (2). Några år senare, när östrogennivåerna minskat ytterligare, märker de flesta kvinnor torra, sköra slemhinnor i underlivet inklusive urinblåsan och urinröret.

Östrogen har många betydelsefulla funktioner i kroppen, såsom att utgöra ett skydd mot nedbrytning av benmassa och mot inlagring av fett i blodkärlens väggar, utöva en kärlvidgande effekt exempelvis i hjärtats kranskärl samt ha en positiv effekt på blodfetterna och påverkan på hjärnans funktion och bildning av signalsubstanser. Vidare stimulerar östrogen slemhinnorna i underlivet i slidan, urinröret och urinblåsan. Med minskande nivåer av östrogen kring menopaus avtar successivt dessa positiva effekter på olika målorgan. Omsättningen av benvävnad förändras, vilket leder till nettoförlust av benvävnad med risk för osteoporos. Blodfetterna förändras i en mer manlig riktning jämfört med före klimakteriet med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och kroppens fettfördelning förändras med tendens till balfetma. Slemhinnorna i underlivet blir tunnare och mer sköra vilket leder till besvär av irritation, sveda och klåda, ömhet vid samlag, sveda vid vattenkastning, urinträngningar och försämrat försvar i urinblåsan mot mikrober. Det kan innebära ökad risk för urinvägsinfektioner. Vidare påverkas en rad andra vävnader i kroppen, däribland hjärnan och övrig nervvävnad, samt hudens uppbyggnad.

Vad är vasomotorsymtom och varför uppstår de?

VMS upplevs av många kvinnor som det mest besvärande symtomet i samband med klimakteriet och leder ofta till att kvinnan söker hjälp från hälso- och sjukvården. VMS beskrivs som en plötslig värmekänsla i övre delen av bålen, i armarna och upp i halsen och huvudet. Ofta åtföljs värmekänslan av svettning på samma hudområden och av hjärtklappning, ibland med oro och ångest. Symtomen pågår från några sekunder upp till ett antal minuter eller längre och kan uppträda enstaka gånger i veckan eller uppemot varje timme eller mer, dygnet runt. VMS kan debutera några år före menopaus, speciellt hos kvinnor med mycket långa uppehåll mellan menstruationerna. Mest uttalade är de oftast vid och efter menopaus och avtar därefter långsamt i förekomst och intensitet men kan pågå under många år. Mediantiden är 5–7 år men 10–15 procent har symtomen i flera decennier. 5 till 10 procent av alla 85-åriga kvinnor har fortfarande VMS, men symtomen är då ofta mindre

VMS beskrivs som en plötslig värmekänsla i övre delen av bålen, i armarna och upp i halsen och huvudet. Ofta åtföljs värmekänslan av svettning på samma hudområden och av hjärtklappning, ibland med oro och ångest.

besvärande än när de började (3). Kvinnor som opererat bort äggstockarna (ooforektomi) (4) eller behandlats för bröstcancer (5) får ofta mer uttalade besvär.

Cirka var tredje kvinna får uttalade besvär och kan ha symtomen varje timme, dag som natt. Kvinnor med svåra VMS har ofta kraftigt störd nattsömn med sekundär påverkan på välbefinnandet, arbetsförmågan och stämningsläget (6). Majoriteten har dock endast lindriga eller måttliga besvär.

Orsaken till VMS tycks vara en förändring i kroppens termostat i hypotalamus i hjärnan. Termostaten blir mer känslig och utlöser plötsliga reaktioner för att sänka den centrala kroppstemperaturen (7, 8). För att sänka den centrala kroppstemperaturen vidgas ytliga blodkärl, vilket leder till att huden blir varm och utstrålar värmeenergi. Svettning beroende på aktiverade svettkörtlar leder till avdunstning av svett som kräver energi och ytterligare minskning av den centrala temperaturen. Resultatet av uppvärmning av hud och underhud liksom svettningen blir att kroppen kyls ner, ibland till och med så att kvinnan upplever frysning efteråt när kroppstemperaturen åter ska normaliseras (7). Orsaken till förändringen och instabiliteten i termostaten är inte helt klarlagd men minskande östrogennivåer förändrar både morfologin och aktiviteten i nervceller som reglerar termostaten. Med hjälp av djurmodeller och postmortemstudier av hypotalamusområdet från kvinnor har man påvisat



FOTO: PRIVAT

ANNA-CLARA SPETZ HOLM
docent, överläkare, Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper, obstetrik och gynekologi, Linköpings universitet, Linköping



FOTO: PRIVAT

MATS HAMMAR
professor emeritus, överläkare, Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper, obstetrik och gynekologi, Linköpings universitet, Linköping

Kvinnor med svåra VMS har ofta kraftigt störd nattsömn med sekundär påverkan på välbefinnandet, arbetsförmågan och stämningläget.

→ morfologiska förändringar och ökad bildning av neurotransmittorer som kisspeptin och neurokinin och minskad produktion av opioiderna dynorfin och beta-endorfin, vilket leder till en mer instabil och känslig termostat (9, 10).

Fysiskt aktiva kvinnor har i observationsstudier rapporterat färre och mildare VMS än kvinnor i allmänhet och regelbunden fysisk aktivitet kan därför vara en preventiv åtgärd.

Behandling av vasomotorsymtom

Östrogenbehandling och annan farmakologisk behandling:

Det är kvinnans upplevelse av sina klimakteriebesvär och speciellt hennes VMS som avgör om hon önskar behandling av symtomen. Effektiv farmakologisk behandling finns i form av östrogenbehandling, vanligen kombinerad med ett syntetiskt progesteron (progestogener) men många kvinnor vill undvika hormonell behandling eller har biverkningar av behandlingen. En del kvinnor har också kontraindikationer mot östrogenbehandling, som till exempel tidigare hjärtinfarkt, ischemisk stroke eller bröstcancer, vilket gör att icke-hormonell behandling behövs. Dagens råd om hormonell behandling är att använda lägsta möjliga dos, kortast möjliga tid och endast behandla kvinnor med svåra besvär. Några läkemedelsalternativ finns för behandling av VMS, såsom antidepressiva medel av typen SSRI- eller SNRI-preparat, men effekterna är inte särskilt starka och många upplever oönskade biverkningar.

Fysisk aktivitet vid klimakteriebesvär:

En alternativ behandlingsmetod föreslogs redan 1990 av oss (11). Idén att fysisk aktivitet skulle kunna lindra VMS uppstod då behandlingsmetoden baserade sig på teorin om att VMS orsakas av att temperaturregleringen kommer i olag på grund av förändrad produktion av signalsubstanser

i hjärnan, i sin tur beroende på minskande östrogenbildning. Under fysisk aktivitet ökar nämligen bildningen av just de signalsubstanser som minskar under klimakteriet. I en tvärsnittsstudie av kvinnor som passerat menopaus jämfördes kvinnor som var aktiva i en gymnastikförening med två åldersgrupper av kvinnor från Linköping. Signifikant färre kvinnor hade VMS av de som grupptränade i snitt två pass i veckan förutom annan egen motion, än kvinnorna i jämförelsegruppen. De tränande kvinnorna som var helt utan VMS tränade också signifikant mer än de som trots träning hade VMS (11).

Efter denna studie har ytterligare observationsstudier gjorts som bekräftat att postmenopausala kvinnor som deltar i regelbunden motionsverksamhet rapporterar en mindre andel VMS jämfört med postmenopausala kvinnor i allmänhet, och att kvinnor som är regelbundet fysiskt aktiva har färre svåra VMS (12, 13, 14).

I en prospektiv kohortstudie från Australien som följde kvinnor från pre- till postmenopaus såg man att de kvinnor som var mest fysiskt aktiva hade lägre risk att drabbas av VMS efter menopaus, och en låg fysisk aktivitetsnivå var associerad med mer besvär av VMS (15). Resultaten från observationsstudier är dock varierande, och det finns inget entydigt stöd för att regelbunden fysisk aktivitet påverkar VMS. Bailey et al (16) undersökte fysiologiska effekter efter en 16 veckors lång träningsintervention hos postmenopausala kvinnor och kunde då visa att hudblodflöde och svettning över bröstkorg och underarm minskade under värmevallningar hos den grupp av kvinnor som hade tränat jämfört med innan interventionen startade. I en annan studie visade Elavsky och medarbetare (17) att objektiva och subjektiva VMS minskade under ett dygn efter 30 minuters aerob träning av måttlig intensitet. Man tolkade det som att förbättrad temperaturreglering kan vara en orsak till att fysisk aktivitet skulle kunna ge minskade besvär av VMS.



FOTO: HANNA LINDBLÖM

Vid styrketräning för kvinnor som saknar träningsvana kan det vara klokt att börja med övningar som genomförs sittande.

Ett antal interventionsstudier har gjorts kring effekten av olika former av fysisk aktivitet på VMS. Många av studierna har dock inbegripit både kvinnor före och efter menopaus, vilket gör resultaten svårtolkade, då VMS kan fluktuerar under de perioder då östrogennivåerna också fluktuerar (före menopaus). Andra orsaker till svårtolkade resultat är inklusion av symtomfria kvinnor, dålig följsamhet till interventionen som prövas, och ottydligt definierade interventioner. Det kan handla om att studiedeltagarna valt träningsform själva samt oklarheter kring den faktiska träningsdosen och intensiteten för respektive individ. När det gäller huruvida aerob fysisk aktivitet kan påverka

VMS runt eller efter menopaus har evidensen i nuläget mycket låg tillförlitlighet med resultat som pekar både på att besvären kan minska något (naturliga svettningar, 18) eller inte alls (19, 20, 21). Den aeroba aktiviteten har i dessa studier bestått av stavgång, raska promenader, aerobics, simning, jogging och träning på crosstrainer 3–4 gånger per vecka under 3–6 månader. I en studie hoppade flera kvinnor av från träningsgruppen, men när man analyserade endast de som fullföljde studien sågs en signifikant effekt på svårighetsgraden av VMS (21). Vad gäller hälsorelaterad livskvalitet sågs dock en positiv effekt av aerob fysisk aktivitet i samtliga studier.



→ **Vår egen studie av styrketräning mot vasomotorsymtom**

Med stöd från observationsstudier som visar att färre fysiskt aktiva kvinnor har VMS och problemen med de hittills rapporterade interventionsstudierna, beslutade vi oss för att genomföra en interventionsstudie med tydligt definierad fysisk aktivitet, noggrann kontroll av följsamheten och med tydliga utfallsmått (22). Vi önskade en typ av fysisk aktivitet som engagerar stora muskelgrupper eftersom djurstudier visat att detta borde ha mer kraftfull effekt på produktionen av neurotransmittorer som opioider i hjärnan. Vi valde då styrketräning för vår intervention och att i första hand studera förändring av antalet måttliga till svåra värmevallningar och svettningar. Vi studerade också välbefinnande i form av emotionell och fysisk hälsa (*Women's Health Questionnaire*) respektive hälsorelaterad livskvalitet (SF-36), blodtryck, bukhöjd, muskelstyrka, inflammatoriska markörer, blodfetter, telomerlängd med mera (22).

Beskrivning av träningen

I studien använde vi ett standardiserat träningsprogram som inleddes med 7–10 minuter uppvärmning på crosstrainer, eller annan uppvärmningsmaskin, följt av styrketräning som engagerade stora muskelgrupper och avslutades med nedvarning och rörlighetsträning. Eftersom de deltagande kvinnorna vid start av träningen var tämligen inaktiva och i en del fall saknade tidigare träningsvana valde vi övningar som genomfördes sittande i gymmaskiner: bröstpress, benpress, rodd, bencurl, latsdrag och benspark. För att hitta rätt belastning i styrketräningen och kunna följa kvinnornas styrkeutveckling över tid genomfördes test av 8RM (repetitionsmaximum, den vikt de kunde lyfta 8 gånger men inte fler) vid första träningstillfället, efter 3 veckor och efter 15 veckor. Dessa tester

genomfördes i samma sex gymmaskiner som ingick i det standardiserade träningsprogrammet.

De sex styrkeövningarna i maskinerna genomfördes i två set med en belastning motsvarande 15–20 RM under vecka 1–3 i studien, och två set med en belastning motsvarande 8–12 RM (cirka 75–85% av 1RM) under vecka 4–15. Utöver dessa sex övningar genomfördes sit-ups och ryggresningar på BOSU i två set, så många repetitioner som kvinnorna orkade under vecka 1–15. Vi rekommenderade träning tre gånger per vecka, varav ett tillfälle genomfördes tillsammans med fysioterapeut. Fysioterapeuten kontrollerade att övningarna genomfördes med korrekt teknik och peppade deltagarna till att stegra vikten efter hand så att det verkligen blev en överbelastning nästintill uttrötning i respektive övning. Vid eventuella kroppsliga besvär justerades dock övningen eller belastningen. I en träningsdagbok noterade kvinnorna vid varje träningstillfälle vilka övningar som de genomfört, antal repetitioner, set och belastning. Dessa träningsdagböcker var ett värdefullt stöd både för fysioterapeuten för att följa styrkeutvecklingen och en motivator för kvinnorna att enkelt se hur de blev starkare över tid.

När det gäller själva träningsprogrammet vill vi betona att vi inte tror att det är de specifika övningarna som är avgörande för en positiv effekt, utan framför allt att det är stora muskelgrupper som engageras och att det blir en tillräckligt tung belastning för att stimulera till ökad frisättning av opioider.

Resultat

65 kvinnor inkluderades i studien. Hälften randomiserades till interventionsgruppen som följde ovan beskrivna träningsprogram under 15 veckor och hälften till en kontrollgrupp. Kontrollgruppen ombads att inte förändra sin fysiska aktivitet under studiens gång. Den fysiska aktiviteten och träningen följdes med dagböcker i båda grupperna och skattades med frågeformulär (IPAQ) före och efter de 15 veckorna.

Vid uppföljningen efter 15 veckor fanns en statistiskt signifikant skillnad i förändring av VMS mellan grupperna, med fördel för interventionsgruppen där VMS minskat betydligt. I interventionsgruppen som tränade styrketräning hade måttliga–svåra VMS minskat med 44 procent (95% CI -56%–31%), medan ingen förändring sågs i kontrollgruppen (23). Hos knappt hälften av kvinnorna i interventionsgruppen minskade VMS

Den fysiska aktiviteten bör alltid utformas individuellt med hänsyn tagen till kvinnans tidigare träningsvana och nuvarande träningsstatus.

med 50 procent eller mer, att jämföra med endast en person i kontrollgruppen. Med hjälp av dagböcker och IPAQ noterades att kvinnorna i kontrollgruppen inte ökat sin fysiska aktivitet, medan aktivitetsökningen i interventionsgruppen bestod i just styrketräning. Muskelstyrkan i interventionsgruppen ökade mellan 36–67 procent i de olika övningarna, men resultaten om överensstämmelsen mellan ökad styrka och ökad muskelvolym mätt med magnetkamera är ännu inte publicerade.

Vad gäller blodfetter sågs en minskning av total-kolesterol och LDL bland de styrketränande kvinnorna med god följsamhet till träningen, medan ingen skillnad sågs i kontrollgruppen (24, 25). Resultaten avseende hälsorelaterad livskvalitet är ännu inte publicerade men preliminärt såg vi positiva förändringar i interventionsgruppen relaterade till minskade symtom av VMS.

Diagnosspecifika råd

- Den fysiska aktiviteten bör alltid utformas individuellt med hänsyn tagen till kvinnans tidigare träningsvana och nuvarande träningsstatus. Hänsyn bör också tas till eventuell sjukdom eller skada som kan påverka möjligheterna att vara fysiskt aktiv.
- Med tanke på träningens tänkta verkningsmekanismer (se nedan) är rekommendationen att sträva efter tämligen hög intensitet på den aeroba fysiska aktiviteten. Vid styrketräning bör fokus i stället vara på träning för att åstadkomma hypertrofi och ökad muskelstyrka, vilket innebär att musklerna behöver belastas mer jämfört med vad de utsätts för i vardagen.

Verkningsmekanismer

Effekter av fysisk aktivitet vid VMS kan vara relaterade till:

- Normaliserad temperaturreglering genom påverkan på neuron i hjärnan med ökad produktion av ämnen (såsom dynorfin och beta-endorfin) och minskning av andra (exempelvis neurokinin B) vilket sammantaget stabiliserar termostaten. I en djurmodell har detta kunnat visas vid träning på måttlig till hög intensitet (26). Motsvarande humanstudier saknas men vi tror att normalisering av termostaten hos postmenopausala kvinnor med VMS främst kan uppnås genom träning som är högintensiv och/eller som engagerar stora muskelgrupper. Utan att det finns vetenskapliga belägg brukar vi föreslå att träningen ska vara så intensiv att man efteråt behöver duscha och byta kläder och att man troligen bör hålla på minst 30 minuter per pass.
- Förbättrad förmåga att hantera stress
- Bättre tolerans för värmekänsla och svettning
- Minskad upplevelse av att besvär av VMS via allmänt ökat välbefinnande. ■

REFERENSER

- 1. Nelson HD. Menopause. *Lancet*. 2008 Mar 1;371(9614):760-70.
- 2. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric*. 2007 Jun;10(3):197-214.
- 3. Vikström J, Spetz Holm AC, Sydsjö G, Marcusson J, Wressle E, Hammar M. Hot flushes still occur in a population of 85-year-old Swedish women. *Climacteric*. 2013 Aug;16(4):453-9
- 4. Berg G, Gottwall T, Hammar M, Lindgren R. Climacteric symptoms among women aged 60-62 in Linköping, Sweden, in 1986. *Maturitas*. 1988 Oct;10(3):193-9
- 5. Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F, Ponzone R, Roagna R, Maggiorotto F, Sismondi P. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors. *Maturitas*. 2003 May 30;45(1):29-38.
- 6. Minkin MJ, Reiter S, Maamari R. Prevalence of postmenopausal symptoms in North America and Europe. *Menopause*. 2015 Nov;22(11):1231-8.
- 7. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:115-20.
- 8. Sturdee DW, Hunter MS, Maki PM, Gupta P, Sassarini J, Stevenson JC, Lumsden MA. The menopausal hot flush: a review. *Climacteric*. 2017 Aug;20(4):296-305.
- 9. Nappi C, Petraglia F, Gambardella A, De Masellis G, Di Carlo C, Genazzani AR, Montemagno U. Relationship between cerebrospinal fluid beta-endorphin and plasma pituitary-gonadal hormone levels in women. *J Endocrinol Invest*. 1990 Feb;13(2):149-53.
- 10. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*. 2013 Aug;34(3):211-27.
- 11. Hammar M, Berg G, Lindgren R. Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flushes? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990;69(5):409-12.
- 12. Moilanen J, Aalto AM, Hemminki E, Aro AR, Raitanen J, Luoto R. Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas*. 2010 Dec;67(4):368-74.
- 13. Di Donato P, Giulini NA, Bacchi Modena A, Cicchetti G, Comitini G, Gentile G, Cristiani P, et al. Factors associated with climacteric symptoms in women around menopause attending menopause clinics in Italy. *Maturitas*. 2005 Nov-Dec;52(3-4):181-9.

REFERENSER

- 14. Ivarsson T, Spetz AC, Hammar M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. 1998 Jun 3;29(2):139-46.
- 15. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Lehert P, Burger HG. Hot flushes during the menopause transition: a longitudinal study in Australian-born women. *Menopause*. 2005 Jul-Aug;12(4):460-7.
- 16. Bailey TG, Cable NT, Aziz N, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Low DA, Jones H. Exercise training reduces the acute physiological severity of post-menopausal hot flushes. *J Physiol*. 2016 Feb 1;594(3):657-67.
- 17. Elavsky S, Gonzales JU, Proctor DN, Williams N, Henderson VW. Effects of physical activity on vasomotor symptoms: examination using objective and subjective measures. *Menopause*. 2012 Oct;19(10):1095-103.
- 18. Luoto R, Moilanen J, Heinonen R, Mikkola T, Raitanen J, Tomas E, Ojala K, Mansikkamäki K, Nygård CH. Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life--a randomized controlled trial. *Ann Med*. 2012 Sep;44(6):616-26.
- 19. Sternfeld B, Guthrie KA, Ensrud KE, LaCroix AZ, Larson JC, Dunn AL, et al. Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2014 Apr;21(4):330-8.
- 20. Daley AJ, Thomas A, Roalfe AK, Stokes-Lampard H, Coleman S, Rees M, Hunter MS, MacArthur C. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial. *BJOG*. 2015 Mar;122(4):565-75
- 21. Lindh-Åstrand L, Hoffmann M, Hammar M, Spetz Holm AC. Hot flushes, hormone therapy and alternative treatments: 30 years of experience from Sweden. *Climacteric*. 2015 Feb;18(1):53-62.
- 22. Berin E, Hammar ML, Lindblom H, Lindh-Åstrand L, Spetz Holm AC. Resistance training for hot flushes in postmenopausal women: Randomized controlled trial protocol. *Maturitas*. 2016 Mar;85:96-103.
- 23. Berin E, Hammar M, Lindblom H, Lindh-Åstrand L, Rubér M, Spetz Holm AC. Resistance training for hot flushes in postmenopausal women: A randomised controlled trial. *Maturitas*. 2019 Aug;126:55-60.
- 24. Ward LJ, Nilsson S, Hammar M, Lindh-Åstrand L, Berin E, Lindblom H, Spetz Holm AC, Rubér M, Li W. Resistance training decreases plasma levels of adipokines in postmenopausal women. *Sci Rep*. 2020 Nov 16;10(1):19837.
- 25. Ward LJ, Hammar M, Lindh-Åstrand L, Berin E, Lindblom H, Rubér M, Spetz Holm AC, Li W. Does resistance training have an effect on levels of ferritin and atherogenic lipids in postmenopausal women? – A pilot trial. *Sci Rep*. 2020 Mar 2;10(1):3838.
- 26. Khajehnasiri N, Khazali H, Sheikhzadeh F. Various responses of male pituitary-gonadal axis to different intensities of long-term exercise: Role of expression of KNDYrelated genes. *J Biosci*. 2018 Sep;43(4):569-574.