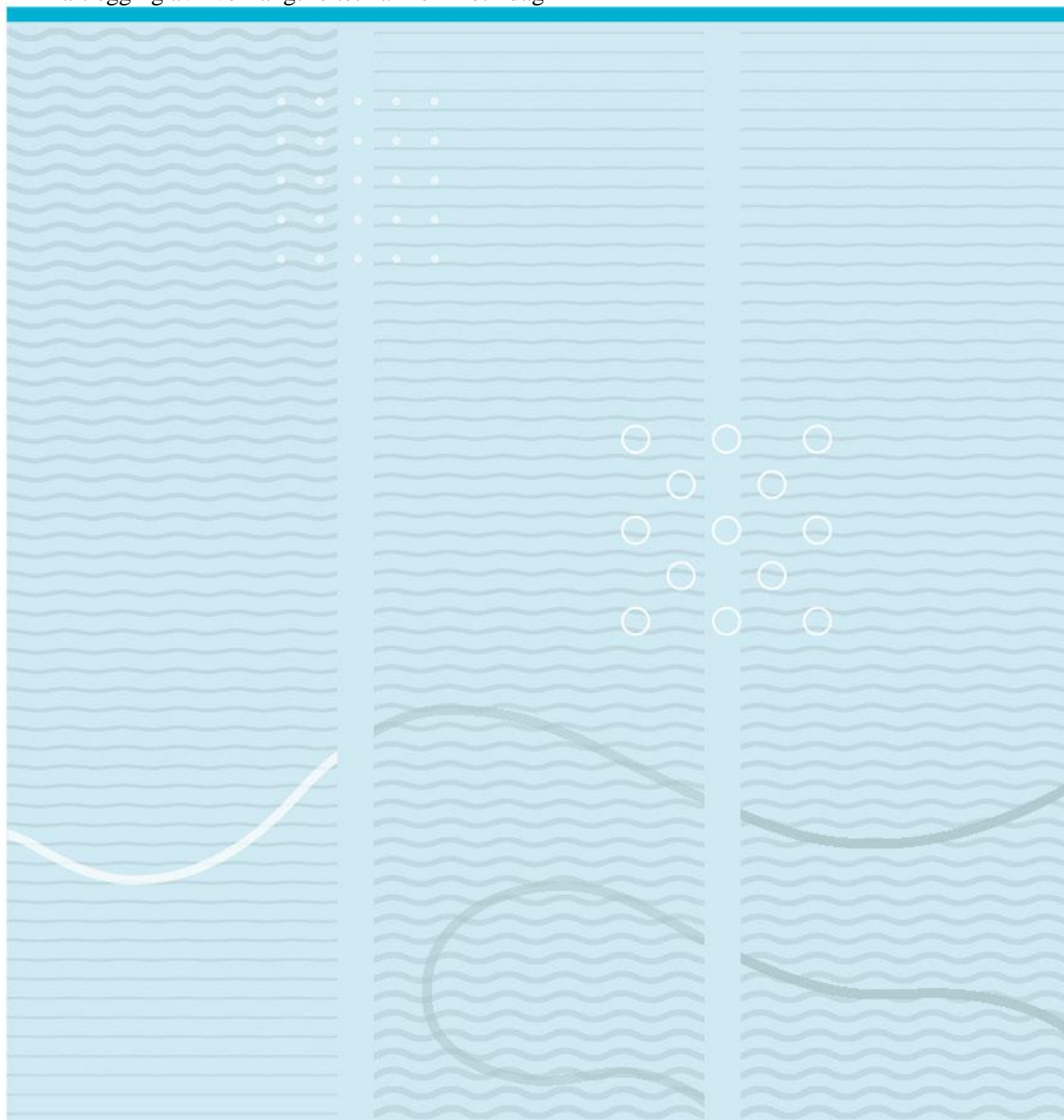


Mette Pettersen Moe & Mariann Austigard Roe

# Fluktuasjon av progesteron og østradiol hos fysisk aktive kvinner

En kartlegging av hvor langt feltet har kommet i dag



Universitetet i Sørøst-Norge

Fakultet for humaniora, idretts-og utdanningsvitenskap (HiU)

Institutt for idrett- og friluftsfag

Postboks 235

3603 Kongsberg

<http://www.usn.no>

© 2021 Mette Pettersen Moe & Mariann Austigard Roe

Denne avhandlingen representerer 60 studiepoeng

## Forord

Vi er to kvinner som har erfaringer fra idretten gjennom ulike roller. Vi har begge vært utøvere på høyt nivå innen utholdenhetsbaserte idretter, og begge har vært trenere og instruktører for ulike mennesker. Dermed har vi både kjent på kroppen selv hvordan kroppen kan oppføre seg ulikt gjennom en menstruasjonssyklus, og hørt hvordan andre opplever dette. I tillegg har vi erfart at det er et tabubelagt tema, og at det i idretten fokuseres på en ikke-fungerende menstruasjonssyklus. Det kan derimot se ut til at denne trenden er i ferd med å snu. Kvinner i idretten er nemlig et tema i vinden. Blant idrettsutøvere, trenere og forskere blir det stadig et større fokus på menstruasjon, nærmere bestemt menstruasjonssyklusen.

Vi har begge tatt idrettsvitenskapelige utdanninger. Mette tok sin idrettsutdanning i 1998 og Mariann sin bachelor i idrettsvitenskap i 2019. Mette er 46 år, og Mariann er 24 år. Til tross for at utdanningene er tatt til ulik tid, og aldersforskjellen er på 24 år, sitter vi med mange av de samme erfaringene knyttet til temaet menstruasjonssyklus og idrett. En av dem er at temaet ikke har vært på pensum under utdanningen, til tross for at det er aktuelt for mer enn halvparten av befolkningen. Totalt sett sitter vi med et inntrykk av at det er mye kunnskap å hente rundt menstruasjonssyklusen og fysisk aktivitet. Derfor ønsket vi at vår masteroppgave skulle ha nettopp dette som tema.

Proessen med å samle mer kunnskap har vært spennende. Det har også vært tidkrevende med mange aha-opplevelser, litt sukking, noe rivning i hår, smil, kunnskapsberikelse og ikke minst masse mestringsfølelse.

Heldigvis har vi hatt to støttende, motiverende, løsningsorienterte og tålmodige veiledere i denne prosessen. Tusen takk til Øyvind Støren og Eva Maria Støa for deres gode veiledning og inspirerende innfallsvinkler. Takk også til Monika K. Torstveit for gode innspill, og Anne og Knut Moe for korrekturgjennomgang!

Jeg, Mariann, vil takke Mette for din ærlighet, arbeidskapasitet, engasjement, refleksjonsevne og ditt vesen – det er en ære å produsere denne oppgaven med deg! Takk også til gode folk rundt som støtter og motiverer.

Jeg, Mette, vil takke Mariann for din kunnskap, erfaring, klokskap og vidunderlige ungdomsenergi og pågangsmot. Takk også til min kjære familie for tålmodighet og muligheten dere har gitt meg til denne berikelsen.

Bø, 14. mai, 2021

*Mette Petterson Moe*

*Mariann Austigard Roe*

## Sammendrag

**Teori:** Hos fysisk aktive- og idrettskvinner synes det å mangle referanseområder på østradiol- og progesteronkonsentrasjoner gjennom de ulike menstruasjonsfasene (MS-fasene). De kvinnelige kjønnshormonene østradiol og progesteron fluktuerer gjennom en menstruasjonssyklus (MS), og graden av konsentrasjon skiller MS-fasene fra hverandre. MS deles oftest inn i follikkel-, ovulasjon- og lutealfase. Follikkelfasen har lave nivåer av kjønnshormonene, mens midt-follikkelfasen har høyere nivåer av østradiol. Midt i syklusen er østradiol betydelig høyere, mens både østrogen og progesteron har en økning i midten av siste halvdel av MS. Resultater fra flere studier tyder på at kjønnshormonkonsentrasjonen hos fysisk aktive- og idrettskvinner skiller seg fra inaktive kvinner, men det ser ikke ut til å være en konsensus vedrørende i hvilken retning og hvor mye. Hensikten med denne masteroppgaven er derfor å undersøke variasjonen av østradiol- og progesteronkonsentrasjonen hos fysisk aktive- og idrettskvinner i MS-fasene

**Metode:** En kartlegging av fysisk aktive- og idrettskvinner sin konsentrasjon av østradiol og progesteron gjennom follikkel-, ovulasjon-, og lutealfasen. Studien ble gjennomført som et narrativt review med et systematisk litteratursøk, og en utvidet teoridel.

**Resultat:** Det ble funnet stor variasjon i både østradiol- og progesteronkonsentrasjon gjennom alle fasene i de inkluderte studiene. Variasjonskoeffisienten (VC) for østradiolkonsentrasjonen i follikkel-, ovulasjon- og lutealfasen i de inkluderte studiene var henholdsvis 8.6% - 157.1%, 9.6% - 267.7% og 12.0% - 192.4%. For progesteronkonsentrasjonen var variasjonen i tilsvarende faser mellom 1.5% - 187.5%, 7.8% - 458.8% og 11.9% - 1403.0%.

**Konklusjon:** Fluktuasjonen av progesteron og østradiol varierte stort både i, og mellom de inkluderte studiene. På grunn av forskjellig metodebruk blant de inkluderte studiene er det vanskelig å fastslå tydelige årsaker til variasjonene. Funnene gir derfor flere spørsmål enn svar, og det er behov for mer forskning på dette feltet.

## Innhold

Forord .....	3
Sammendrag .....	4
Ordforklaringer og forkortelser .....	8
1. Bakgrunn .....	9
2. Teori .....	10
2.1.1 Follikkel-, ovulasjon- og lutealfasen .....	11
2.1.2 Verifisering av fasene i MS .....	13
2.2 Referanseområder for kjønnshormonkonsentrasjonene .....	13
2.3 Fysisk aktivitet og konsentrasjon av kjønnshormonene .....	14
2.4 MS og kjønnshormonene sin påvirkning på fysisk prestasjonsevne .....	15
2.4.1 Aerob kapasitet .....	15
2.4.2 Anaerob kapasitet .....	16
2.4.3 Maksimal muskelstyrke .....	17
2.5 MS og idrettsprestasjon .....	17
2.6 Metodiske utfordringer i tidligere studier .....	18
3. Metode .....	20
3.1 Narrativt review med et systematisk litteratursøk og en utvidet teoridel .....	20
3.2 Utforming av inklusjons- og eksklusjonskriterier .....	21
3.2.1 Utvalg .....	21
3.2.2 Fysisk aktivitetsnivå .....	21
3.2.3 Menstruasjonsfasene .....	21
3.2.4 Måling av hormonkonsentrasjon .....	21
3.2.5 Annet .....	21
3.3 Etablering av søkeord .....	22

3.4	Utforming av kombinasjonssøk .....	22
3.5	Inkludering og ekskludering av studier .....	23
3.5.1	Gjennomlesing av overskrift og sammendrag .....	23
3.5.2	Gjennomlesing av artikler i fulltekst .....	23
3.5.3	Similar articles .....	23
3.5.4	Referanseliste gjennomgang .....	23
3.6	Omregninger av måleenheter og konfidensintervaller .....	23
3.7	Presentasjon av resultatene .....	23
3.7.2	Tabeller .....	24
4.	Resultater .....	25
4.1	Variasjon i studiene med to målinger .....	25
4.1.1	Østradiol .....	25
4.1.2	Progesteron .....	25
4.2	Variasjon i studiene med tre målinger .....	27
4.2.1	Østradiol .....	27
4.2.2	Progesteron .....	27
4.3	Fluktuasjon i kjønnshormonkonsentrasjonen gjennom MS .....	28
5.	Diskusjon .....	29
5.1	Testdager i follikkelfase .....	29
5.1.1	Østradiolkonsentrasjon .....	29
5.1.2	Målingene i forhold til referanseområdene .....	30
5.1.3	Progesteronkonsentrasjon .....	31
5.1.4	Målingene i forhold til referanseområdene .....	31
5.2	Testdager i lutealfasen .....	31
5.2.1	Østradiolkonsentrasjon .....	31
5.2.2	Målingene i forhold til referanseområdene .....	32

5.2.3 Progesteronkonsentrasjon.....	32
5.2.4 Målingene i forhold til referanseområdene .....	33
5.3 Usikkerhet rundt anovulasjon.....	33
5.4 Studier med test i ovulasjonsfasen .....	34
5.4.1 Østradiol - ovulasjonsfase .....	35
5.4.2 Progesteron – ovulasjonsfase .....	36
5.6 Trening, mat- og væskeinntak .....	37
5.7 Antall deltakere i studiene.....	38
5.8 Alder på deltakere i studiene .....	38
6. Styrker og svakheter ved denne masteroppgaven .....	39
7. Praktiske implikasjoner / videre forskning.....	40
8. Konklusjon .....	41
Referanser.....	42

## Ordforklaringer og forkortelser

**Amenoré:** Tap av menstruasjon

**Anovulasjon:** Menstruasjonsyklus der eggøsning uteblir

**Corpus luteum:** Det gule legemet, en midlertidig endokrin struktur som omgir eggcellen i en tidlig fase

**Endometrium:** Slimhinne på innsiden av livmor

**Eumenorrheiske:** Normal MS

**Follikkel:** Blære som omgir den modnende eggcellen i eggstokkene

**Follikkelfase:** Første halvdel av menstruasjonssyklus

**FSH:** Follikkelstimulerende hormon

**GnRH:** Gonadotropin-friggjørende hormon

**Gonader:** Eggstokker og testikler, kjønnskjertler som stimulerer utskillelse av FSH og LH fra hypofysen

**Kjønnehormoner:** Progesteron og østradiol

**Lutealfase:** Siste halvdel av menstruasjonssyklus

**LH:** Luteniserende hormon

**Menarkè:** Tidspunkt for første menstruasjon

**Menopause:** Overgangsalder, der man ikke lenger har eggøsning og menstruasjon

**MS:** Menstruasjonsyklus

**Oligomenoré:** Menstruasjonsyklus med varighet over 35 dager

**OV:** Ovulasjon, eggøsning

**Ovulasjonsfase:** Midtre del av menstruasjonssyklus



## 1. Bakgrunn

Flere studier har undersøkt menstruasjonssyklusen (MS) sin mulige påvirkning på fysisk prestasjon (Constantini, Dubnov, & Lebrun, 2005; Jonge, 2003; McNulty et al., 2020), og det er en rekke indikasjoner på at MS faktisk kan påvirke fysisk prestasjon hos eumenorrheiske kvinner (McNulty et al., 2020). En utfordring på feltet kan synes å være liten konsensus vedrørende fluktuasjonen av østradiol og progesteron gjennom MS, og de mulige konsekvensene av hormonfluktuasjon (Jonge, Thompson, & Han, 2019; McNulty et al., 2020). Det er videre foreslått at metodologiske utfordringer er årsaken til den manglende konsensusen (Jonge et al., 2019; McNulty et al., 2020). En av de metodiske utfordringene er knyttet til verifisering av MS-fasene (Jonge et al., 2019).

I studier på MS og fysisk prestasjon er det benyttet ulike metoder for stadfesting av MS-fasene (Jonge, 2003; Jonge et al., 2019). Derfor har ikke alle studiene på feltet målt de faktiske hormonskonsentrasjonene gjennom MS. Måling av kjønnshormonene østradiol og progesteron i blodserum blir trukket frem som gullstandarden for stadfesting av MS-fasene (Jonge, 2003; Jonge et al., 2019).

Tidligere forskning på feltet har ikke gitt entydige svar på i hvor stor grad kjønnshormonskonsentrasjonen gjennom MS påvirker fysisk prestasjon (Constantini et al., 2005; Elliott-Sale et al., 2021; Jonge, 2003). Etter vår forståelse finnes det heller ingen oversikt over hormonfluktuasjonen til fysisk aktive- og idrettskvinner. Det er tidligere kartlagt hormonfluktuasjon blant kvinner som ikke er definert fysisk aktive eller idrettsaktive (Landgren, Undén, & Diczfalusy, 1980). Etersom fysisk aktivitet kan påvirke konsentrasjonsverdiene (Bonen et al., 1979; Jurkowski, Jones, Walker, Younglai, & Sutton, 1978; Otağ, Hazar, Otağ, & Beyleroğlu, 2016), kan det dermed være nødvendig med egne referanseområder for eumenorrheiske fysiske aktive- og idrettsaktive kvinner. En slik oversikt med referanseområder vil kunne være rettleidende i studier som skal se på sammenheng mellom fysisk prestasjon og MS. Er det slik at kvinner som har fluktuasjonsverdier på ulike skalaer av referanseområdene, har mer eller mindre sannsynlighet for at fluktuasjonen påvirker prestasjon? Som et lite bidrag i denne sammenheng vil følgende problemstilling bli forsøkt besvart i denne masteroppgaven:

*«Hvor store er variasjonene i østradiol- og progesteronskonsentrasjon hos eumenorrheiske fysiske aktive- og idrettskvinner gjennom menstruasjonssyklusen?»*

## 2. Teori

### 2.1 Menstruasjonssyklus

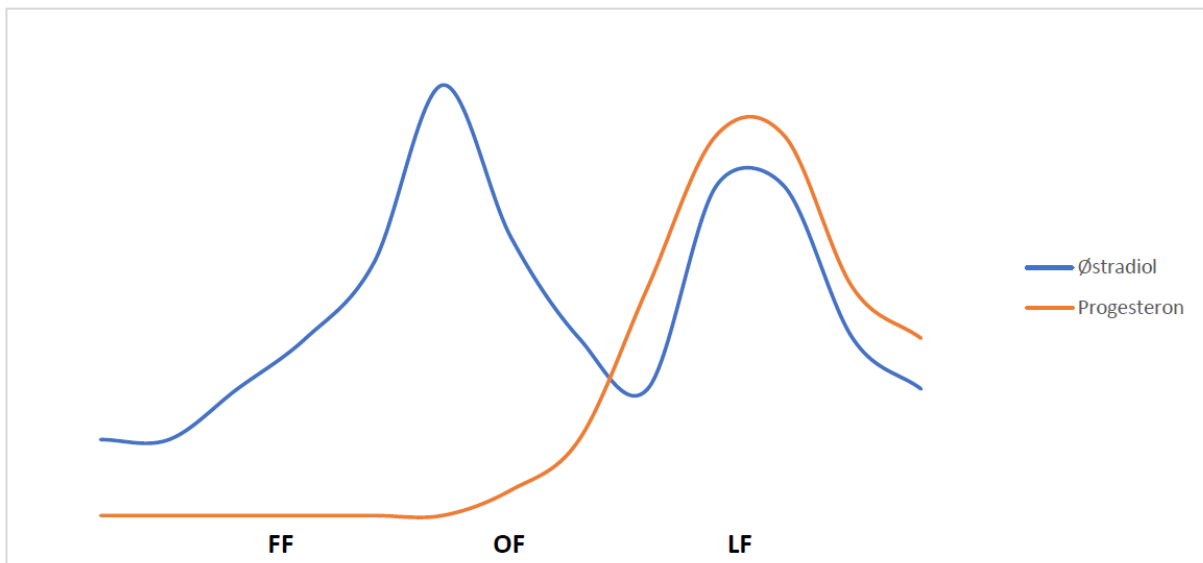
På grunn av økt konsentrasjon av kvinnelige kjønnshormoner oppstår den første menstruasjonen (menarke) når jenter er  $13,7 \pm 1,3$  år (Almeida-Neto et al., 2020; Pitchers & Elliott-Sale, 2019). Kjønnshormonene fluktuerer gjennom ulike faser i tett samspill med hverandre (Constantini et al., 2005), og denne fluktuasjonen er årsaken til at MS kalles en syklus (Reilly, 2000). Menstruasjonsblødningen (MB) er det eksterne symptomet på MS (Mihm, Gangooly, & Muttukrishna, 2011) og markerer starten på en ny syklus (Pitchers & Elliott-Sale, 2019; Reilly, 2000). Hovedfunksjonen til kjønnshormonene er å legge til rette for reproduksjon (McNulty et al., 2020; Sand, Sjaastad, Haug, & Toverud, 2014).

En normal MS varer i 21-35 dager (McNulty et al., 2020; Sand et al., 2014), med en gjennomsnittlig varighet på 28 dager (Sand et al., 2014). Lengden kan variere fra MS til MS (Jonge, 2003).

En MS deles inn i ulike faser (Constantini et al., 2005), alt fra to til seks faser (Constantini et al., 2005; Dokumacı & Hazır, 2019; McNulty et al., 2020; Middleton & Wenger, 2006). Det vanligste er å dele MS inn i to eller tre faser, og da enten i follikkel- og lutealfase, eller follikkel-, ovulasjon og lutealfase (Constantini et al., 2005; Jonge et al., 2019; Julian, Hecksteden, Fullagar, & Meyer, 2017; McNulty et al., 2020; Otağ et al., 2016). Studier med seks faser deler hovedfasene inn i tidlig-, midt- og sein follikkelfase (Julian et al., 2017), med tilsvarende tre inndelinger i lutealfasen (McNulty et al., 2020).

Elliott-Sale et al., (2021) peker på en mer konkret standard for inndeling av MS, og at konkrete mål på hormonverdier er nødvendig for å bestemme fase på individnivå. De deler MS inn i fire faser. De fire fasene representerer fire ulike hormonmiljø. Sammenlignet med tidligere litteratur vil fase 1-2 tilsvare follikkelfase, og fase 3-4 tilsvare lutealfasen (Elliott-Sale et al., 2021). Det siste bidraget fra Elliott-Sale et al., (2021) viser at det er ønskelig med mer konkrete standarder for inndeling av MS, og konkrete mål på hormonverdier for å bestemme fase på individnivå. Kort skissert er hormonmiljøet i fase 1 lave på både østradiol og progesteron, fase 2 er når østradiolnivået når sitt høyeste nivå samtidig som progesteron er lavt, fase 3 hvor østradiol er medium høyt, men progesteron relativt lavt, fase 4 hvor østradiol er relativt høyt og progesteron når sitt høyeste nivå (se figur 1.0). En utfordring her er å

bestemme nøyaktig når neste fase inntreffer. Noe av årsaken til det er store intra- og interindividuelle variasjoner i MS og faseforløp .



**Figur 1.** Fluktuasjonen av østradiol- og progesteronkonsentrasjon hos eumenorrheiske kvinner. FF: follikkelfase, OF: ovulasjonsfase, LF: lutealfase (Fritt gjengitt etter Jonge et al. 2019).

### 2.1.1 Follikkel-, ovulasjon- og lutealfasen

Regulering av MS styres av et komplekst samspill mellom de gonadotrope hormonene, LH og FSH, og kjønnshormonene, progesteron og østradiol. Dette skjer igjennom positiv- og negativ feedback mekanismer til hypothalamus-hypofyse-gonade aksen (Buffet, Djakoure, Maitre, & Bouchard, 1998; Oosthuyse & Bosch, 2010), som setter i gang gonadotropina-frigjørende hormon (GnRH) (Jonge et al., 2019). GnRH styrer den pulsatile sekresjonen av LH og FSH fra hypofysen som videre kontrollerer sekresjon av kjønnshormonene fra ovariene igjennom hele MS.

Menstruasjonsblødningen (MB) betegner den første dagen i follikkelfasen (Buffet et al., 1998; Constantini et al., 2005; Jonge et al., 2019; Sand). Follikkelfasen starter i det GnRH i hypothalamus gir signal om å skille ut de gonadotrope hormonene fra den frontale hypofysen pulsatilt (Jonge et al., 2019; Buffet et al., 1998; Sand et al., 2014). Dette fører til en økt konsentrasjon av de gonadotrope hormonene via blodet til ovariene (Buffet et al., 1998), hvor den økte konsentrasjonen av LH stimulerer til økt produksjon av østradiol og progesteron (Sand et al., 2014; Buffet et al., 1998). I sen follikkelfase øker østradiolkonsentrasjonen

betraktelig, og når sitt høyeste nivå rett før ovulasjon (Jonge, 2003; Landgren et al., 1980; Mihm et al., 2011). Normalt varer en MB i 3-6 dager, med en range fra 2-12 dager (Mihm et al., 2011). Totalt varer follikkelfasen i gjennomsnitt 15 dager, med variasjoner fra 9-23 dager (Landgren et al., 1980).

Dagene mellom follikkel- og lutealfasen kalles ovulasjonsfasen. I denne fasen er målet eggøsning (ovulasjon), og en eventuell befruktning (Mihm et al., 2011). Hormonmiljøet har i denne fasen endret seg og karakteriseres av at østradiol stiger til sitt høyeste nivå i forkant av ovulasjonen, mens progesteronnivået fortsatt er relativt lavt. De økte nivåene av østradiol i blodet gir signaler til hypothalamus om å sende en bølge av LH 10-12 timer før ovulasjonen (Buffet et al., 1998; Jonge et al., 2019; Mihm et al., 2011). Bølgen av LH fører til signalisering om ytterligere økning av østradiolkonsentrasjon, og medfører videre en utløsning av ovulasjonen (Jonge et al., 2019; Constantini et al., 2005). Under bølgen av LH synker etter hvert østradiolkonsentrasjonen, samtidig som progesteron konsentrasjonen øker (Mihm et al., 2011). Ovulasjonsfasen varer i tre dager (Mihm et al., 2011).

Etter ovulasjonsfasen går MS over i lutealfasen. I denne fasen øker konsentrasjonen av østradiol og progesteron, og kroppen gjør seg klar til en eventuell befruktning. Dersom en befruktning uteblir, synker kjønnshormonkonsentrasjonene (Constantini et al., 2005; Elliott-Sale et al., 2020; Mihm et al., 2011; Mountjoy, 2014; Oosthuyse & Bosch, 2010). Dette fører til utstøtning av det ytterste 2/3 av endometrium omtrent 14 dager etter ovulasjon, kjent som menstruasjonsblødning. Deretter øker FSH nivåene på nytt som en direkte konsekvens av fall i østradiolkonsentrasjon i blodet (Buffet et al., 1998; Constantini et al., 2005; Mihm et al., 2011). Lutealfasen varer i gjennomsnitt 13 dager, med variasjoner fra 8-17 dager (Landgren et al., 1980).

Lengden på MS varierer og endrer seg hele livet fra menarke til menopause (Mihm et al., 2011) Det er store intra- og interindividuelle forskjeller blant kvinner på samme alder, og det er vist at det bare er rundt 10% av kvinner som har en syklus på 28 dager der follikkel og lutealfase er 14 dager (D. Harlow, Windham, & Paramsothy, 2013). Variasjonen i lengden av MS er som regel en konsekvens av større variasjon i follikkelfase, og ikke i lutealfase (Landgren et al., 1980; Mihm et al., 2011).

### 2.1.2 Verifisering av fasene i MS

I tidligere studier er det benyttet ulike objektive mål for å verifisere de ulike MS-fasene (Jonge et al., 2019). Metoder som har blitt brukt er blant annet telling av dager fra første menstruasjonsdag, måling av basal kroppstemperatur (BBT), ultralydscanning av follikkelen, «saliver ferning», LH økning i urin, analyse av kjønns hormonene i urin, i spytt og analyse av kjønns hormonene i blodserum (Constantini et al., 2005; Jonge, 2003; Jonge et al., 2019). De fleste studier tar utgangspunkt i tidspunkt for ovulasjon, og bestemmer follikkel- og lutealfasen ut fra dette (Jonge, 2003). For å stadfeste dette, er det ofte brukt ovulasjonstester der LH økningen i forkant av ovulasjon måles i urin (Mihm et al., 2011).

Constantini, et al., (2005) har foreslått at verifisering av fasene kun kan gjøres ved måling av østradiol og progesteron i blodserum. Samtidig benevner også Jonge, et al., (2003) dette som gullstandard i menstruasjonsforskning.

### 2.2 Referanseområder for kjønns hormon konsentrasjonene

I tillegg til at hormon konsentrasjonen varierer stort fra fase til fase, er det også stor variasjon i en og samme fase (Filicori, Butler, & Crowley, 1984). Det er vist at progesteron nivåene kan fluktuere mye i midt-luteal fasen med forandringer på over  $64 \text{ nmol}\cdot\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  i løpet av noen timer (Filicori et al., 1984). Landgren et al., (1980) har kartlagt kjønns hormon konsentrasjonen til 68 friske eumenorrhiske kvinner. Kvinnene var ikke idrettsutøvere eller definert som aktive kvinner. Blodprøver ble tatt daglig mellom klokken 0900 –1100, gjennom en MS. Landgren et al., (1980) fant at progesteron konsentrasjonen gjennomsnittlig var  $15 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  i lutealfasen, og høyeste verdi var  $32 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ . For østradiol fant de at 62 av kvinnene hadde gjennomsnittlig konsentrasjon mellom  $150$  og  $370 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$  de første 6 dagene av syklusen (follikkelfasen). Konsentrasjonen i østradiol rett før ovulasjon var høyere enn  $690 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ . Gjennomsnitt for lutealfasen var mellom  $300$ - $710 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ .

Elliott-Sale et al., (2021) oppgir MS og hormon konsentrasjon med flere konkrete verdier. De definerer MS i fire faser der hver fase er basert på hormon konsentrasjon i blodet, og hvordan hormonnivå er i forhold til de øvrige fasene.

Fase 1 er første dag med MB, der progesteron- og østradiolkonsentrasjonen er lav. Fase 2 er der østrogen konsentrasjonen er høyere enn i fase 1, 3 og 4, og progesteron konsentrasjonen lavere enn  $6,4 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ . Fase 3 varer i 24-36 timer etter en positiv ovulasjonstest er påvist (Elliott-Sale et al., 2021). Østrogen konsentrasjonen er da høyere enn i fase 1, men lavere enn i fase 2 og 4, og med et progesteron nivå høyere enn i fase 1, men likevel under  $6,4 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ .

Fase 4 inntreffer +7 dager etter eggløsning har funnet sted, og østrogen er her høyere enn i fase 1 og 3, men lavere enn i fase 2, i tillegg at progesteronnivå når et minimumsnivå på  $16 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$

(Elliott-Sale et al., 2021). Videre endres terminologien til fasene til å være 1-4, og beveger seg dermed litt vekk fra de tradisjonelle termene som follikkel- og lutealfase (Elliott-Sale et al., 2021).

I tillegg oppgis referanseområdene i ulike intervaller, og med ulik verdi avhengig av hvor statistikken hentes fra (Furst, Unilabs, e-håndboka fra Oslo universitetssykehus). Elliott-Sale et al., (2021) viser dette i en skjematisk oversikt presentert som en skala. Verdiene er basert på data fra ulike laboratorier knyttet til National Health service Trust i Storbritannia. Her har de presentert tre kilder for østradiol og progesteronverdier på følgende vis (Elliott-Sale, et al., 2021);

**Østradiol:** follikkelfase ( $72\text{-}529 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) og ( $73\text{-}293 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) og ( $<854 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),  
ovulasjon ( $734\text{-}1835 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) og ( $235\text{-}1309 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) og ( $151\text{-}1461 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),  
lutealfase ( $220\text{-}734 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) og ( $205\text{-}786 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) og ( $82\text{-}1251 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

**Progesteron:** follikkelfase ( $\leq 3.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) og ( $\leq 29 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) og ( $\leq 5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),  
lutealfase ( $6.4\text{-}63.6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) og ( $\leq 30 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) og ( $3.5\text{-}67 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

### 2.3 Fysisk aktivitet og konsentrasjon av kjønns hormonene

Resultater fra flere studier tyder på at kjønns hormonkonsentrasjonen hos fysisk aktive kvinner og idrettsutøvere skiller seg fra inaktive kvinner (Bonen et al., 1979; Jurkowski et al., 1978; R. R. Kraemer, Francois, & Castracane, 2012), men det ser ikke ut til å være en konsensus vedrørende i hvilken retning og hvor mye. De Souza et al., (1998) gjennomførte en studie på aktive og sedate kvinner med og uten anovulatorisk syklus. Den viser at kun 45% av de aktive kvinnene hadde eggløsning, mot 90% av de sedate. Fysisk aktive hadde lavere østradiol konsentrasjon i follikkelfasen, og som en mulig konsekvens av det, en noe svakere økning av FSH nivå i overgangen mellom follikkel-lutealfase.

Det kan også se ut til at kjønns hormonkonsentrasjonene som er målt etter trening ikke nødvendigvis viser samme konsentrasjonsnivå som under selve treningen (Jonge et al., 2003). Jurkowski et al., (1978) fant at både lett, hard og utmattende trening kan øke serumnivået av østradiol og progesteron i lutealfasen. I follikkelfasen fant de kun en økning i østradiol ved utmattende arbeid (85-95% av maksimal power output på ergometersykel). LH endret seg ikke i noen faser, mens FSH steg i follikkelfase, men ikke i lutealfasen. De konkluderte med

at økningen i østradiol- og progesteronkonsentrasjonen i stor grad var påvirket av treningsintensitet. Bonen et al., (1979) fant også en økning av progesteron (37,6%) og østradiol (13,5%) i lutealfasen. Dette var ved 30 minutters intens trening ( $74,1 \pm 3\%$  av  $VO_{2max}$ ), men de fant heller ikke endring i konsentrasjonen av FSH og LH. Bonen et al., (1979) antyder derfor det samme som Jurkowski et al., (1978), at det kan være en sammenheng mellom intensitet og effekt på kjønnsormonkonsentrasjonen i form av at høyere intensitet gir større konsentrasjon. Otag et al., (2016) undersøkte forandringer i hormonskonsentrasjon før, rett etter og en time etter en shuttletest hos friske fotballspillere. De fant at østradiol og LH økte signifikant rett etter trening, men hadde returnert til hvilenivåer etter en time. Progesteronnivåene endret konsentrasjonen i motsatt retning ved å bli signifikant senket rett etter trening, men også disse returnerte til hvilenivå etter en time. FSH-nivået var fortsatt lavere en time etter trening (Otag et al., 2016). Bullen et al., (1984) fant derimot ingen endring i sirkulerende konsentrasjon av LH eller FSH under hverken akutt eller moderat utholdenhetstrening. Treningsstatus kan derfor teoretisk sett påvirke konsentrasjonen av progesteron og østradiol.

## 2.4 MS og kjønnsormonene sin påvirkning på fysisk prestasjonsevne

I tillegg til at kjønnsormonkonsentrasjonen kan påvirkes av trening, har tidligere studier også undersøkt i hvilken grad MS kan påvirke fysisk prestasjonsevne (Constantini et al., 2005; Elliott-Sale et al., 2020; Jonge, 2003; McNulty et al., 2020; Oosthuyse & Bosch, 2010). De fleste tidligere studier har vurdert idrettslig prestasjonsevne opp mot syklusfase heller enn den faktiske kjønnsormonkonsentrasjonen og fluktusjonen (Julian et al., 2017). I midlertidig er det foreslått i nyere studier at fluktuerende kjønnsormonkonsentrasjon kan påvirke fysisk prestasjonsevne gjennom påvirkning av sekundære biologiske prosesser i kroppen (Constantini et al., 2005; Jonge et al., 2019; R. R. Kraemer et al., 2012; McNulty et al., 2020; Oosthuyse & Bosch, 2010; Sand et al., 2014). Likevel er det i større grad uklart om påvirkningen av biologiske prosesser reflekteres i fysiske egenskaper som styrke, aerob- eller anaerob utholdenhet, og i idrettslig prestasjonsevne (Constantini et al., 2005; McNulty et al., 2020; Oosthuyse & Bosch, 2010).

### 2.4.1 Aerob kapasitet

Studier har blant annet undersøkt sammenhengen mellom aerob kapasitet og MS-fase. Maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ) er det vanligste målet på aerob kapasitet (Di Prampero,

2003). Jonge, (2003) viser at det er vanskelig å finne en sammenheng mellom  $VO_{2max}$  og MS. Constantini et al., (2005) bekrefter dette.

McNulty et al., (2020) indikerer at  $VO_{2max}$  tidlig i follikkelfase er noe redusert. Paludo et al., (2020) fant derimot en økt  $VO_{2max}$  fra tidlig follikkelfase til midt-lutealfase. Når det gjelder faktorene som påvirker  $VO_{2max}$ , oppsummerte Jonge (2003) i sitt systematiske review at resultatene rundt endringer i plasmavolum gjennom syklusen er motstridende, og at de studiene med færrest metodologiske feilkilder ikke har funnet endringer i plasmavolum gjennom MS under trening. Det er også foreslått i flere studier at østradiol kan bedre utholdenhetsprestasjon ved å påvirke metabolismen, blant annet med bakgrunn i østradiol sin påvirkning på insulin sensitiviteten (Oosthuysen & Bosch, 2010). Jonge (2003) fant derimot i sitt systematiske litteraturstudie motstridende funn når det gjaldt MS sin påvirkning på metabolismen, og Suh et al., (2002) påpeker at det i større grad er treningen og karbohydratnivåer som påvirker metabolismen, heller enn kjønnshormonene.

De økte nivåene av progesteron i lutealfasen kan gi  $0,5^{\circ}C - 0,8^{\circ}C$  grader økt kroppstemperatur både i hvile og under aktivitet (Constantini et al., 2005; Jonge, 2003). Derfor kan kvinnelige utøvere i lutealfasen potensielt ha en ulempe under trening og konkurranse, spesielt i ekstrem varme og høy luftfuktighet (Constantini et al., 2005).

Det er grunn til å tro at økt hjerterytme har sammenheng med den økte kroppstemperaturen, noe som dermed fører til økt kardiovaskulær belastning (Jonge, 2003). En noe høyere hjerterytme under submaksimale aktiviteter og større følelse av anstrengelse kan også ha en indirekte effekt på aerob utholdenhet i lutealfasen (Constantini et al., 2005). For idretter som varer over lang tid (for eksempel maraton), kan derfor kombinasjonen av økt kroppstemperatur under MS og de varme omgivelsene gi en ekstra stor påkjenning, og midt-lutealfasen vil dermed kunne ha en ekstra negativ effekt på prestasjon (Jonge, 2003).

#### 2.4.2 Anaerob kapasitet

Anaerob kapasitet er definert som den maksimale mengden av adenonsin trifosfat (ATP) som kan bli produsert gjennom anaerob metabolisme under et maksimalt arbeid (Green & Dawson, 1993). Det er foreslått at kjønnshormonene kan påvirke kreatinfosfat (PCr) sin gjenoppbyggingsrate (Harber, Petersen, & Chilibeck, 1998). I denne sammenheng har Harber et al., (1998) funnet at eumenorrhiske utholdenhetstrete kvinner har raskere restitusjon av kreatinfosfatlagrene sammenlignet med eumenorrhiske ikke-atleter sammenlignet med ikke-atleter og eumenorrhiske kvinner. Få studier har analysert anaerob



prestasjon hos kvinner under fasene i MS (Shaharudin, Ghosh, & Ismail, 2011). Det er ikke funnet noen sammenheng mellom MS-fasene og endring i anaerob kapasitet på de studiene som er gjennomført (Constantini et al., 2005; Shaharudin et al., 2011).

#### 2.4.3 Maksimal muskelstyrke

Det er generelt sprikende funn i studiene som har undersøkt muskelstyrke gjennom MS (Jonge, 2003). Det er vist at østradiol kan endre sekresjonen av veksthormon (Leung, Johannsson, Leong, & Ho, 2004), og det kan derfor tenkes at østradiol har en anabol effekt på skjelettmuskulaturen (McNulty et al., 2020). Knyttet til maksimal styrke er dette gunstig ettersom større muskelfibre gir potensiale for større kraft (Raastad, Rønnestad, Refsnes, & Paulsen, 2010).

Constantini et al. (2005) fant ikke i sitt review studier som påviste sammenheng mellom endring i maksimal muskelstyrke og MS, når studiene hadde kontrollert for at utførelsen i styrkeøvelsene faktisk var maksimal. Abt et al., (2007) er en av få studier som har sett på fluktuasjonen i hormonkonsentrasjonen i forhold til nevromuskulære og biomekaniske forhold i kneleddet. Abt et al., (2007) fant indikasjoner på at nevromuskulære og biomekaniske karakteristikk ikke påvirkes av variasjoner i hormonnivå gjennom fasene av MS.

#### 2.5 MS og idrettsprestasjon

De ulike fysiologiske variablene er bestemmende faktorer for en rekke idrettsprestasjoner (McArdle, Katch, & Katch, 2006). Derfor vil idrettsprestasjoner teoretisk sett kunne påvirkes av MS fasene om de fysiologiske variablene faktisk endres igjennom MS (Constantini et al., 2005). Imidlertid kan påvirkning av MS på idrettsprestasjon også skyldes psykologiske faktorer (Constantini et al., 2005).

I fotball fant Julian et al., (2017) en trend mot forskjell i prestasjon på Yo-Yo intermittent utholdenhetstest (Yo-Yo IET) hos sub-elite fotballspillere fra tidlig follikkelfase, til midt-lutealfase ( $p=0,07$ ) Antydningen gikk mot dårligere prestasjon under midt-lutealfasen (Julian, et al., 2017).

I løping fant Dokumacki et al., (2019) at løpsøkonomi var signifikant bedre i lutealfasen enn follikkelfasen. Når det gjelder svømming fant (Brooks-Gunn, Gargiulo, & Warren, 1986) at svømmeprestasjon var best under starten av follikkelfasen, og dårligst under sein lutealfase. Denne studien har senere blitt kritisert for metodikk (Constantini et al., 2005).

Shaharudin et al., (2011) fant ingen signifikant forskjell mellom fasene i MS og i maximal accumulated oxygen deficit (MAOD) eller i sprint prestasjon. Dessuten fant Julian et al., (2017) ingen forskjeller i sprint- eller spenstprestasjoner mellom tidlig follikkelfase og midt-lutealfase hos kvinnelige fotballspillere. I motsetning til Julian et al., (2017) så Tsampoukos et al., (2010) på forskjellen gjennom tre ulike faser; follikkel- ovulasjon- og lutealfasen. De fant ingen forandring i sprintprestasjon mellom fasene. De påpekte at få studier har undersøkt MS-fasene og sprintprestasjon, og at manglende hormonell dokumentasjon er årsak til sprikende funn.

Weidauer et al., (2020) har sett på forandringer i nevro-muskulær prestasjon gjennom MS, og sammenlignet kvinner som bruker eller ikke bruker prevensjonsmidler. De gjorde målinger i tidlig-follikkelfase, ovulasjonsfasen, og midt-luteal fasen. De fant at håndstyrken målt med dynamometer var lavere under tidlig follikkelfase enn i ovulasjonsfasen. Birch & Reilly (1999) fant derimot ingen sammenheng mellom maksimal statisk styrke i beinmuskulatur og MS.

En viktig grunn til sprikende funn vedrørende sammenheng mellom fysisk prestasjon og MS-fasene kan ifølge Jonge, (2003) og Julian et al., (2017) knyttes til metodologiske utfordringer på feltet. Oppsummert er det antydninger til at MS-fasene kan påvirke ulike fysiologiske variabler og dermed mulig idrettslig prestasjon, men det er manglende konsensus på feltet vedrørende dette.

## 2.6 Metodiske utfordringer i tidligere studier

Metodiske utfordringer som gjør det vanskelig å konkludere med noen sammenhenger eller ikke mellom prestasjon og menstruasjon, blir tatt opp som et problem i flere studier (Constantini et al., 2005; Elliott-Sale et al., 2021; Jonge, 2003; Jonge et al., 2019; McNulty et al., 2020).

Noen av de metodiske utfordringene er knyttet til definisjon og verifikasjon av fasene, og til fysisk testing (Constantini et al., 2005; Elliott-Sale et al., 2021; Jonge, 2003; Jonge et al., 2019; McNulty et al., 2020). Ulik bruk av terminologi rundt fasene gjør sammenligning utfordrende (Jonge, 2003). I tillegg sammenlignes ofte bare to faser, follikkel- med lutealfasen, og studier får derfor ofte ikke undersøkt effekten av østradiol nivået i sen follikkelfase der konsentrasjonen av østradiol når sin høyeste verdi (Jonge et al., 2019).

Lavt antall testpersoner kan også gi statistiske type I feil (falsk negative) fordi det er store individuelle forskjeller i hormonkonsentrasjonen mellom testpersonene (Constantini et al., 2005). Andre metodiske utfordringer er knyttet til når på dagen tester og målinger er gjennomført, mangel på kontroll av næringsinntak, væskebalanse, treningsstatus, fysisk form og treningsstatus (Constantini et al., 2005).

Inklusjon- eller eksklusjon av eumenorrheiske kvinner er også en utfordring ettersom kvinner kan være anovulatoriske der progesteronnivåene er for lave (De Souza et al., 1998; D. Harlow et al., 2013). Det er kjent at det er en relativ høy andel av idrettsaktive kvinner som har anovulatorisk syklus og LPD (De Souza et al., 1998). Luteal phase deficiency (LPD), et samlebegrep for defekter som fører til anovulasjon, det vil si når ovulasjon uteblir, forekommer oftere hos eumenorrheiske kvinner i ung alder (60%), og hos kvinner før menopause (34%) (D. Harlow et al., 2013). Kvinner som opplever anovulasjon eller LPD har ofte lave progesteronverdier i lutealfase (McNeely & Soules, 1988; Soules, Clifton, Cohen, Bremner, & Steiner, 1989).

Blødningsmønsteret og syklusforløp kan være regelmessig selv om kvinnen mangler ovulasjon og er anovulatorisk. For å kunne si med sikkerhet at man bare inkluderer eumenorrheiske kvinner, er en direkte måling av progesteronkonsentrasjonen i blodserum den eneste måten å utelukke at kvinner er anovulatoriske (Jonge, 2003). På grunn av dette er det viktig at studier på MS har nøyaktige målinger av hormonkonsentrasjon i lutealfase for å utelukke anovulasjon (Jonge, 2003; Jonge, et al., 2019), og defekt lutealfase (LPD). Flere studier setter derfor et av eksklusjonskriteriene til hormonkonsentrasjon på progesteron i lutealfasen for å sikre eksklusjon av anovulatoriske kvinner (Jonge et al., 2019). Jonge et al., (2019) peker i sin systematiske litteraturstudie på en progesteron grense i lutealfasen på over  $16 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  som en streng grense, og at eksklusjonskriteriet i forhold til nedre grense på progesteronkonsentrasjon i lutealfasen varierer fra studie til studie (Jonge et al., 2019). Constantini et al., (2019) opererer også med progesteronnivå på over  $16 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  i lutealfasen for inklusjon. Elliott-Sale et al., (2021) definerer LPD til å være lutealfase der progesteronnivå er lavere enn  $16 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  (Elliott-Sale et al., 2021).

McNulty et al., (2020) peker i deres systematiske litteraturstudie på en manglende konsensus vedrørende MS sin effekt på fysisk prestasjon, og at metodologiske utfordringer er årsaken til dette. De trekker frem at det i fremtiden er interessant å identifisere hvilke faktorer som kan føre til at kvinner opplever redusert prestasjon i tidlig follikkelfase, og identifisere strategier

for å kontrollere disse faktorene. I tillegg peker Elliott-Sale et al., (2021) på viktigheten av å vurdere hormonprofiler knyttet til forskning innen idrett og fysisk aktivitet. Et sentralt kunnskapsgrunnlag i retning av å skape konsensus kan være å kartlegge konsentrasjonen til østradiol- og progesteron gjennom MS hos eumenorrheiske fysisk aktive- og idrettsaktive kvinner. Med andre ord finne referanseområder for kjønnshormonkonsentrasjonen til denne gruppen kvinner.

### 3. Metode

For å kunne svare på problemstillingen, ble det gjennomført et litteraturstudie i form av et narrativt review med et systematisk litteratursøk, og en utvidet teoridel. Det systematiske litteratursøket ble gjennomført i PubMed, og datainnsamlingen ble delt i fire faser. Disse fasene var henholdsvis 1.utforming av inklusjon- og eksklusjonskriterier, 2.etablering av søkeord, 3.utforming av kombinasjonssøk og 4. inkludering og ekskludering av studier. Fase fire ble videre delt i fem deler; gjennomlesing av henholdsvis overskrifter, sammendrag, fulltekst, «similar articles» og til slutt gjennomgang av referanselister til de inkluderte studiene.

#### 3.1 Narrativt review med et systematisk litteratursøk og en utvidet teoridel

Et narrativt review har som hensikt å identifisere og oppsummere det som allerede er publisert, og se etter områder innenfor feltet som ikke har blitt belyst tidligere (Ferrari, 2015). Ettersom denne masteroppgaven sin problemstilling kom fram etter ønske om en klarere fremstilling av den faktiske fluksjonen i kjønnshormonkonsentrasjon gjennom MS hos eumenorrheiske fysisk aktive- og idrettskvinner, var det naturlig å benytte denne metoden for å besvare problemstillingen.

Et narrativt review må i utgangspunktet ikke ha spesifisert eksplisitt utvalgsriterier (Ferrari, 2015). Denne oppgaven har derimot systematisert litteratursøket, noe som også er vanlig i et narrativt review (Ferrari, 2015). Dette for å gjøre søket etterprøvbart og for å få et mest mulig fullstendig overblikk over feltet. I motsetning til en fullstendig systematisk litteraturstudie, har det i denne masteroppgaven imidlertid ikke blitt benyttet en systematisk validert kvalitetssikring av de inkluderte artiklene basert på eksempelvis AXIS for tverrsnittsstudier

(Downes, Brennan, Williams, & Dean, 2016), ROBINS-I for ikke-randomiserte studier (Sterne et al., 2016) og ROB 2 for randomiserte kontrollerte studier (Sterne et al., 2016).

## 3.2 Utforming av inklusjons- og eksklusjonskriterier

### 3.2.1 Utvalg

Studier der testpersonene var friske, fysisk aktive eller idrettsaktive og eumenorrheiske kvinner mellom 18-40 år, ble inkludert. Det vil si at kvinner med dysfunksjonell MS ble ekskludert. Studier gjort på testpersoner som benyttet hormonbasert prevensjonsmidler, ble også ekskludert.

### 3.2.2 Fysisk aktivitetsnivå

Kun studier der testpersonene var idrettsaktive eller fysisk aktive ble inkludert. Studier som oppga testpersonene som konkurrerende, utøvere, «recreationally»-, «habitually»-, moderat aktive, eller formulerte aktivitetsnivået til tilsvarende regelmessig aktive ble derfor inkludert. Studier som oppga at testpersonene var inaktive, stillesittende (sedentary) eller ikke oppga aktivitetsnivå på testpersonene, ble ekskludert, selv om maksimalt oksygenopptak eller andre mål på fysisk form kunne indikere et regelmessig fysisk aktivitetsnivå hos testpersonene. Testpersonene ble i hver studie betegnet til kategori mosjon/aktive (recreational) eller elite, etter hvordan de var definert i studien. Testpersoner, omtalt som elite eller konkurrerende atleter, ble plassert i kategori elite, og testpersoner omtalt som aktive i en eller annen grad, ble plassert i kategori recreational.

### 3.2.3 Menstruasjonsfasene

Ingen spesifikke kriterier ble satt for hvor mange faser hormonkonsentrasjonen ble målt i, eller hvor mange ganger i hver fase hormonkonsentrasjonen ble målt. Studier med målinger i minst en fase i menstruasjonssyklusen ble inkludert. Studier som hadde målt konsentrasjonen til kun et av kjønnshormonene ble ekskludert.

### 3.2.4 Måling av hormonkonsentrasjon

Kun studier som benyttet seg av blodprøver og deretter analyse av østradiol og progesteronkonsentrasjon i blodserum ble inkludert. Studier uten måling av blodserum ble ekskludert.

### 3.2.5 Annet

Alle studier før 2004 ble ekskludert ettersom den første oversiktsartikkelen som peker på

metodologiske utfordringer knyttet til definisjon av fasene kom i 2003 (Jonge, 2003). Det ble ikke satt noen begrensninger til hvilken idrett testpersonene utøvde, eller hva slags fysisk prestasjonsvariabel studiene tok for seg. Kun artikler registret i PubMed ble inkludert.

### 3.3 Etablering av søkeord

Med utgangspunkt i problemstillingen, og etter pilotsøk på feltet ble søk søkeord og synonymer presentert i tabell 1 benyttet.

**Tabell 1.0** Søkeord

Søkeord	Synonymer
Female	Women, woman
Athlete	
Eumenorrheic	
Sport	Exercise, performance, fitness
Menstrual cycle	Ovarian cycle
Menstrual phase	Luteal phase, follicle phase
Sex hormone	
Estrogen	Estradiol
Progesteron	
Measurement	Level, status, concentration, accumulation
Hormonal fluctuations	Variation

### 3.4 Utforming av kombinasjonssøk

Seks ulike kombinasjoner av søkeordene ble testet. Hver kombinasjon ble testet i PubMed og ga et antall treff. Det endelige kombinasjonssøket ble valgt ut fra det søket med flest relevante treff. Dette søket ga 34 treff og ble utgangspunktet for datainnsamlingen.

Søkekombinasjonen som ble benyttet:

*(female athlete OR women in sport OR women in sports OR exercise*

*OR performance OR fitness) AND (menstrual cycle OR ovarian cycle) AND eumenorrhoeic AND estrogen AND progesterone AND (luteal phase OR follicular phase) NOT men*

### 3.5 Inkludering og ekskludering av studier

Prosessen med å inkludere og ekskludere studiene ble gjort gjennom fire faser.

Fremgangsmåten er oppsummert i flytskjema (figur 2).

#### 3.5.1 Gjennomlesing av overskrift og sammendrag

Med utgangspunkt i inklusjon- og eksklusjonskriteriene, ble studiene enten inkludert eller ekskludert ved gjennomgang av overskriftene. De studiene hvor overskrift ikke ga nok informasjon til direkte eksklusjon, gikk videre til gjennomlesing av sammendrag. Inklusjon og eksklusjonskriteriene var fortsatt grunnlag for om studiene etter denne fasen gikk videre til fulltekst gjennomlesing.

#### 3.5.2 Gjennomlesing av artikler i fulltekst

I den andre fasen ble det endelig avgjort om studiene funnet etter søkekombinasjonen ble inkludert eller ekskludert etter gjennomlesing av fulltekstversjonen av studiene.

#### 3.5.3 Similar articles

I pubmed ble «similar articles» til de endelig inkluderte sjekket etter samme prosess (fase 1 og 2).

#### 3.5.4 Referanseliste gjennomgang

Tilslutt ble referanselistene til de inkluderte artiklene fra kombinasjonssøket og «similar articles» gjennomgått.

### 3.6 Omregninger av måleenheter og konfidensintervaller

Alle hormonverdier og data funnet i de inkluderte studiene var oppgitt i  $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$  for østradiol og i  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  for progesteron, med unntak av Weidauer et al., (2020) som hadde oppgitt østradiol og progesteron i ( $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) og ( $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ ). Disse tallene ble regnet om til samme enhet som øvrige studier ved å bruke en omregningskalkulator

(<http://www.endmemo.com/medical/unitconvert>). Den samme artikkelen oppga

konfidensintervaller på 95%, disse ble regnet om til standardavvik (SD) ved hjelp av

formelen:  $\sqrt{N} \cdot (\text{upper limit} - \text{lower limit}) * 3.92 = SD$  (Rosner, 2016).

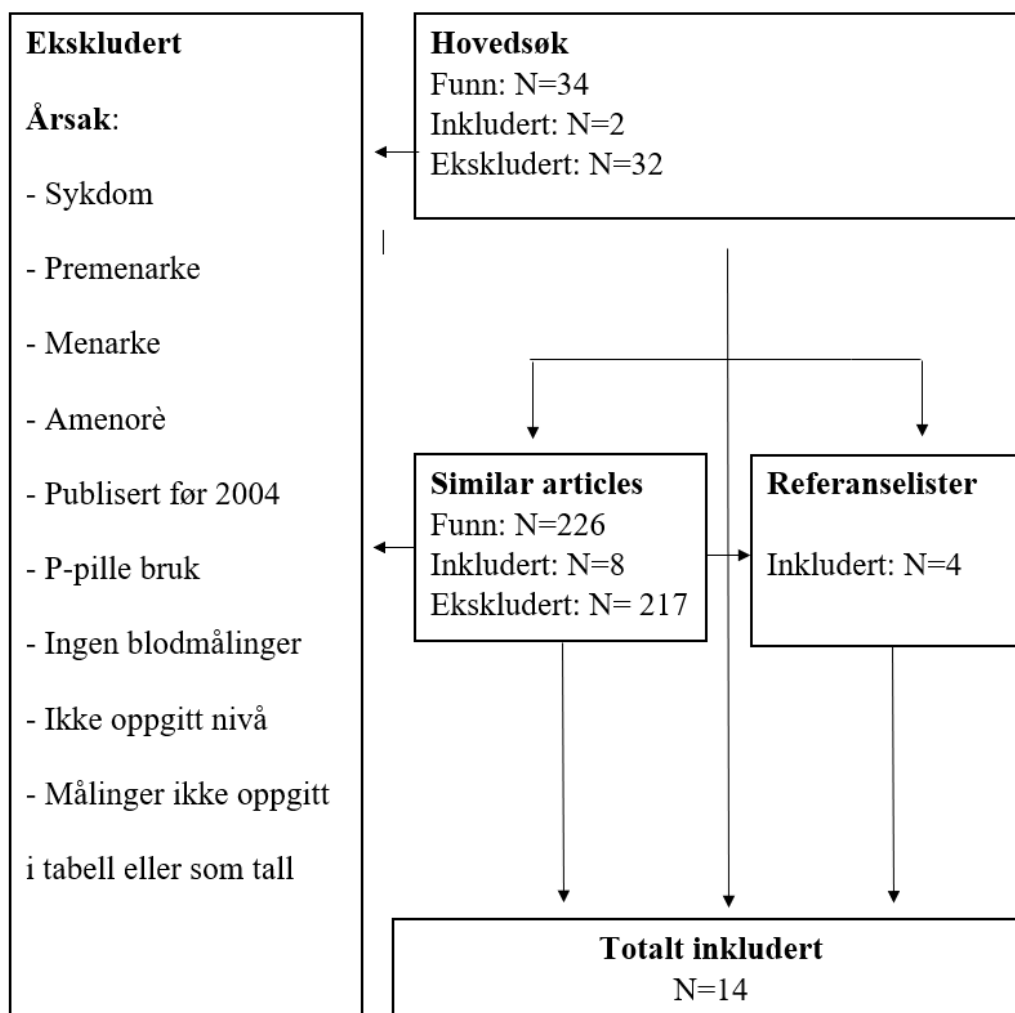
### 3.7 Presentasjon av resultatene

#### 3.7.1 Fysisk aktivitetsnivå

Studiene ble delt inn i gruppe 1 eller gruppe 2 etter fysisk aktivitetsnivå. Gruppe 1 ble definert som elite og gruppe to som aktive (recreational). Gruppe 1 tilsvarte derfor studier hvor testpersonene konkret ble definert som idrettsaktive på elite eller nasjonalt nivå, og dobbeltsjekket med antall treningstimer eller oppgitt  $VO_{2max}$  dersom dette var oppgitt. Gruppe 2 tilsvarte studier hvor testpersonene var oppgitt som regelmessig aktive, med antall treningstimer og  $VO_{2max}$  som tilsvarte dette, dersom det var oppgitt.

#### 3.7.2 Tabeller

All data fra de inkluderte artiklene ble samlet i tabell 2.0 og tabell 3.0.



**Figur 2.** Flytskjema for inklusjon og eksklusjon av studier.



## 4. Resultater

Blant oppgavens 14 inkluderte artikler, er 5 av dem plassert i kategori elite (E), og 9 i kategori aktiv (R). Videre er gjennomsnitt og VC for kjønnshormonkonsentrasjonene presentert i tabell 2.0 og 3.0.

### 4.1 Variasjon i studiene med to målinger

#### 4.1.1 Østradiol

Weidauer et al., (2020) har størst variasjon i østradiolkonsentrasjonen i follikkelfasen med en variasjonskoeffisient (VC) på 157.1%. Slatkovska et al., (2006) har minst variasjon i østradiolkonsentrasjonen mellom testpersonene med VC på 8.6 % i follikkelfasen.

I lutealfasen har Weidauer et al., (2020) også størst variasjon i østradiolkonsentrasjon med VC på 192.4 %. Minst variasjon i samme fase har Kuwahara et al., (2005) med VC på 12.0 %.

#### 4.1.2 Progesteron

Weidauer et al., (2020) har også størst variasjon i progesteronkonsentrasjon i follikkelfasen med VC på 187.5 %. Mens Tsampoukos et al., (2010) har minst variasjon med VC på 1.4 %.

Weidauer et al., (2020) har også størst variasjon i progesteronkonsentrasjon i lutealfasen med VC på 1403.0 %. Tsampoukos et al., (2010) har også minst variasjon i lutealfasen med VC på 11.9 %.

**Tabell 2.0:** Studier med måling av hormonkonsentrasjon i follikkel- og lutealfasen.

Artikkel	Dokumæci & Hazri, 2019	Slatkovska et al., 2006	Julian et al., 2017	Weidauer et al., 2020	Devries et al., 2006	Kraemer et al., 2006	Park et al., 2009	Jonge et al., 2012	Tsampoukos et al., 2010	Vaiksaar et al., 2011	Abt et al., 2007	Kuwalbara et al., 2005	McLay et al., 2007	Friden et al., 2006	total/N (14)
Antall (N)	11	14	9	22	6	8	6	8	8	11	10	11	6	25	155
E(élite) R(aktive)	E	R	R	R	R	R	R	R	R	E	R	E	E	R	
Alter	21.1 ± 3.6	26.9 ± 1.2	19 ± 4	20 ± 1	22 ± 2	26.8 ± 1.2	22.7 ± 3.3	24.5 ± 3.9	20.1 ± 0.3	18.4 ± 1.9	21.4 ± 1.4	20.5 ± 0.3	25.1 ± 7.3	26 ± 3	20.6
FF Ø (pmolL <sup>-1</sup> )	292.7 ± 188.1 (64.3)	152.0 ± 13 (8.6)	98.4 ± 81.1 (82.5)	246 ± 386.4 (157.1)	184 ± 71 (38.6)	160.9 ± 50.5 (31.4)	163.3 ± 87.3 (53.4)	123.8 ± 37.6 (30.4)	170 ± 21 (12.4)	110 ± 31.3 (28.5)	41.4 ± 5.4 (13)	31.5 ± 3.6 (11.4)	251 ± 191 (76.1)	105 ± 103 (98.1)	151.5
LF Ø (pmolL <sup>-1</sup> )	589.7 ± 262.3 (44.5)	423.8 ± 54.4 (12.8)	400.1 ± 204.1 (51)	543.3 ± 1045.3 (192.4)	361 ± 107 (29.6)	152 ± 25 (16.5)	504.7 ± 315 (62.4)	394.1 ± 65.6 (16.6)	508 ± 64 (12.6)	460.9 ± 108 (23.4)	122.0 ± 33.6 (27.5)	62.6 ± 7.5 (12.0)	354 ± 115 (32.5)	483 ± 185 (38.3)	406.9
FF P (nmolL <sup>-1</sup> )	1.8 ± 1.1 (60.9)	1.2 ± 0.2 (16.7)	2.2 ± 0.6 (27.3)	0.2 ± 0.3 (187.5)	2 ± 0.2 (10)	2.3 ± 0.4 (15.1)	3.2 ± 1.5 (46.3)	1.3 ± 0.3 (23.1)	2.2 ± 0.03 (1.4)	1.5 ± 0.6 (40)	0.6 ± 0.1 (25)	0.5 ± 0.1 (14.8)	1.6 ± 0.4 (25.0)	1.7 ± 0.6 (35.3)	1.4
LF P (nmolL <sup>-1</sup> )	37.8 ± 15.1 (39.9)	29.8 ± 4.5 (15.1)	6.5 ± 2.0 (30.8)	3.30 ± 46.3 (1403)	10 ± 3.0 (30)	10.5 ± 3.1 (29.4)	36.4 ± 22.3 (61.3)	35.1 ± 10.7 (30.5)	29.4 ± 3.5 (11.9)	25.8 ± 10.2 (39.5)	12.1 ± 3.9 (32.1)	3.9 ± 1.2 (30.7)	36.6 ± 18.3 (50)	36.6 ± 11.5 (31.4)	22.9

Tabell 2.0 Tabellen viser progesteronkonsentrasjon (P) og østradiolkonsentrasjon (Ø) fra studier med målinger i follikkelfase (FF) og lutealfase (LF). Data er presentert som gjennomsnitt ± standardavvik, med variasjonskoeffisient i prosent i parentes

## 4.2 Variasjon i studiene med tre målinger

### 4.2.1 Østradiol

Weidauer et al., (2020) har størst variasjon i follikkelfasen med VC på 157.1 %. Minst variasjon har Abt et al., (2007) med VC på 4.4 %.

Weidauer et al., (2020) har også størst variasjon under ovulasjonsfasen med VC på 267.0 %. Tsampoukos et al., (2010) har minst variasjon med VC på 9.6 %.

Under lutealfasen har Weidauer et al., (2020) størst VC med 192.4%, mens Tsampoukos et al., (2010) har minst VC med 12.6 %.

### 4.2.2 Progesteron

Weidauer et al., (2020) sine testpersoner varierer mest i progesteronkonsentrasjon under follikkelfasen med VC på 187 %, mot Tsampoukos et al., (2010) som også her har lavest variasjon med VC på 1.4 %.

Under ovulasjonsfasen har også Weidauer et al., (2020) størst variasjon med VC på 458.8 %, mens Tsampoukos et al., (2010) forsetter å ha lavest variasjon med 7.8 %.

Størst variasjon i progesteronkonsentrasjon har Weidauer et al., (2020) sine testpersoner under lutealfasen. Tsampoukos et al., (2010) har også her lavest variasjon med VC på 11.9 %.

**Tabell 3.0:** Studier med måling av hormonkonsentrasjon i follikkel-, ovulasjon- og lutealfasen.

Artikkel:	Weidauer et al. 2020	Park et al. 2009	Tsampoukos et al. 2010	Abt et al. 2007	Friden et al. 2006	totalN (5)
N antall	22	6	8	10	25	71
E(elite) R(aktive)	R	R	R	R	R	
Alder	20 ± 1	22.7 ± 3.3	20.1 ± 0.3	21.4 ± 1.4	26 ± 3	22.5
FF Ø(pmol·L <sup>-1</sup> )	246.0 ± 386.4 (157.1)	163.3 ± 87.2 (17.3)	170.0 ± 21.0 (12.4)	41.4 ± 5.4 (4.4)	105.0 ± 103.0 (21.3)	151.9
OV Ø(pmol·L <sup>-1</sup> )	444.2 ± 1185.8 (267.0)	296.8 ± 148.6 (50.1)	731.0 ± 70.0 (9.6)	136.6 ± 84.1 (61.6)	586.0 ± 360.0 (61.4)	470.7
LF Ø(pmol·L <sup>-1</sup> )	543.3 ± 1045.3 (192.4)	504.7 ± 315.0 (62.4)	508.0 ± 64.0 (12.6)	122.0 ± 33.6 (27.5)	483.0 ± 185.0 (38.3)	455.5
FF P(nmol·L <sup>-1</sup> )	0.2 ± 0.3 (187.5)	3.2 ± 1.5 (46.3)	2.2 ± 0.03 (1.4)	0.56 ± 0.14 (25.0)	1.7 ± 0.6 (35.3)	1.2
OV P(nmol·L <sup>-1</sup> )	1.0 ± 46.5 (4558.8)	10.3 ± 7.5 (73.2)	5.1 ± 0.4 (7.8)	2.8 ± 1.1 (38.5)	4.1 ± 2.5 (61.0)	3.6
LF P(nmol·L <sup>-1</sup> )	3.3 ± 46.3 (1403.0)	36.4 ± 22.3 (61.3)	29.4 ± 3.5 (11.9)	12.1 ± 3.9 (32.1)	36.6 ± 11.5 (31.4)	22.0

Tabell 3.0 Tabellen viser progesteronkonsentrasjon (P) og østradiolkonsentrasjon (Ø) fra studier med målinger i follikkelfase (FF), ovulasjonsfase (OV) og lutealfase (LF). Data er presentert som gjennomsnitt ± standardavvik, med variasjonskoeffisient i prosent i parentes.

#### 4.3 Fluktusjon i kjønnshormonkonsentrasjonen gjennom MS

Østradiolkonsentrasjonen er gjennomgående høyest under ovulasjonsfasen i de inkluderte studiene, samtidig er progesteronkonsentrasjonen forhøyet sammen med østradiol under lutealfasen. Follikkelfasen har tydelig lavere konsentrasjon av begge hormonene. Unntaket er Kraemer et al., (2006) som har høyere østradiolkonsentrasjon i follikkelfasen enn lutealfasen.

## 5. Diskusjon

I denne oppgavens kartlegging av kjønnsormonkonsentrasjonen gjennom MS hos eumenorrhiske fysisk aktive- og idrettsaktive kvinner ble det funnet stor variasjon i kjønnsormonkonsentrasjonene både i, og mellom studiene. Testdag, test-tidspunkt, hyppighet av blodprøvetaking og faktorer knyttet til utvalget er faktorer som kan påvirke resultatene til måling av kjønnsormonkonsentrasjonen (Jonge, 2003; Constantini et al., 2005; Jonge et al., 2019), og føre til større eller mindre variasjon.

Fluktuasjonen i kjønnsormonkonsentrasjonene kan teoretisk sett skje på ulike dager gjennom MS fra testperson til testperson ettersom det er individuelle forskjeller i MS-lengde (21-35 dager). Follikkelfasen varierer mer i lengde enn lutealfasen, og dette gjør det vanskelig å estimere når den sene toppen i østradiolkonsentrasjon vil komme (Jonge et al., 2019). Det vil si at testing i follikkelfasen potensielt kan gi store individuelle forskjeller i østradiolkonsentrasjonen. Teoretisk sett kan eksempelvis den 10. dagen i syklusen være rett før ovulasjonen for en utøver hvor østradiolkonsentrasjon nærmer seg høyeste verdi, men samtidig nærmere midten av follikkelfasen hvor østradiolkonsentrasjonen er stigende hos en annen utøver (Elliott-Sale et al., 2021; Landgren et al., 1980). Om man ønsker å teste prestasjon opp mot hormonomiljø der både progesteron og østradiolnivå er lavt, må man altså teste tidlig i follikkelfase. I følge Elliott-Sale et al., (2021) vil dette være inntil dag 5 etter MB. Etter disse 5 dagene vil dermed forutsetningene for å måle østradiolkonsentrasjon med minst mulig variasjon bli svekket (Elliott-Sale et al., 2021). For å sikre et godt sammenligningsgrunnlag mellom testpersonene er det viktig at blodprøvene blir tatt på samme stadie i kjønnsormonfluktuasjonen.

### 5.1 Testdager i follikkelfase

#### 5.1.1 Østradiolkonsentrasjon

I våre inkluderte studier var måletidspunkt i follikkelfasen angitt til å være i løpet av de seks første dagene i seks av studiene. Øvrige hadde oppgitt dag 7-9, dag 5-7, dag  $9 \pm 1$  dag, dag 3-7, dag  $9 \pm 2$  dager, dag 6-9 og dag 8-12. Dag for blodprøvetaking hadde dermed en variasjon fra dag 1 til dag 12 i follikkelfasen. Dermed kan noen av studiene ha målt tidlig i follikkelfasen når østradiolkonsentrasjonen er lav, og noen rett før ovulasjon, når østradiolkonsentrasjonen er på veg opp, eller teoretisk sett svært høy (Elliott-Sale et al.,

2021). Ulike metoder knyttet til dagen blodprøven er tatt, kan dermed være årsak til den store variasjonen blant våre inkluderte studier.

Det er stor forskjell på studiene med høyest og lavest VC i follikkelfase. Weidauer et al., (2020) har størst VC i østradiolkonsentrasjonen (157.1%), mens Slatkovska et al., (2006) har lavest VC (8.6 %) i MS.

Ettersom MS-lengden varierer fra individ til individ (Mihm et al., 2011), kan det tenkes at dette er en årsak til forskjell i VC. Når det gjelder forskjellene i VC til Weidauer et al., (2020) og Slatkovska et al., (2006) er det derimot lite trolig at dette er årsaken. Teoretisk sett burde Slatkovska et al., (2006) hatt høyere VC enn Weidauer et al., (2020) fordi de tester i en del av follikkelfasen der fluktuasjonen teoretisk sett er større. Weidauer et al., (2020) testet 72 timer etter MB, det vil si i en del av follikkelfasen der østradiolkonsentrasjon fluktuerer relativt lite. Slatkovska et al., (2006) utførte test på dag 1-6. Østradiolfluktuasjonen er større på dag 6 enn på dag 3 (Landgren et al., 1980) og gir dermed teoretisk sett større mulighet for variasjon i konsentrasjonsverdier. Dette bekrefter Elliott-Sale et al., (2021) som peker på at om man ønsker å teste prestasjon opp mot hormonmiljø der både progesteron og østradiolnivå er lavt, må man teste tidlig i follikkelfase, og at dette tilsvarer inntil dag 5 etter MB. Videre peker de på at de individuelle forskjellene etter dag 5 kan variere så mye at hormonmiljøet endrer seg og forutsetning for å kunne teste mest mulig likt miljø kan endres (Elliott-Sale et al., 2021). Det må derfor være andre faktorer som forklarer årsaken til forskjellen i VC mellom disse to studiene.

#### 5.1.2 Målingene i forhold til referanseområdene

Resultatene i denne masteroppgaven viste at variasjon i østradiolkonsentrasjon i follikkelfasen for alle studiene i gjennomsnitt var fra  $31.5 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$  til  $292.7 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$  i østradiol. I Landgren et al., (1980) var gjennomsnittskonsentrasjonen de seks første dagene i follikkelfasen mellom  $150 - 370 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , mens den i løpet av de 12 første dagene viste en variasjon fra  $150 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$  til  $2120 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Våre data er basert på fysisk aktive- og idrettskvinner, mens Landgren et al., (1980) hadde data basert på kvinner generelt. At våre laveste verdier er lavere enn i Landgren et al. (1980) sine laveste verdier stemmer overens med De Souza et al., (1998) som fant at fysisk aktive kvinner hadde lavere østradiolkonsentrasjon i follikkelfasen enn sedate kvinner.

Ser vi på østradiolkonsentrasjonen i follikkelfase er snittet fra våre funn på  $151.1 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$  regnet som lavt, men likevel i samsvar med referanseområder Elliott-Sale et al., (2021)

definerer som fase 1. Dokumaci et al., (2019) sitt høye nivå ( $292 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), er også innenfor referanseområder definert av Elliott-Sale et al., (2021) (østradiol  $<854 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), samt strengeste oppgitte grense ( $73\text{-}293 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ). Når vi ser på data i vår oppgave, er det flere studier som har østradiolkonsentrasjon lavere enn Landgren et al., (1980) i follikkelfasen, men samtidig innenfor referanseområdet til Elliott-Sale et al., (2021).

### 5.1.3 Progesteronkonsentrasjon

Av de inkluderte studiene i denne oppgaven hadde Weidauer et al., (2020) størst VC (187.5%) for progesteronkonsentrasjon i follikkelfase mens Tsampoukos et al., (2010) hadde lavest VC på (1.4%). Progesteronkonsentrasjonen fluktuerer lite gjennom follikkelfasen, og vi ser derfor ingen åpenbar årsak til at forskjellen i VC mellom studiene skyldes dag for blodprøvetaking.

### 5.1.4 Målingene i forhold til referanseområdene

De inkluderte studiene i denne oppgaven viser progesteronkonsentrasjon i follikkelfase fra  $0.2 \pm 0.3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  (Weidauer et al., 2020) til  $3.2 \pm 1.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  (Park, Stefanyshyn, Loitz-Ramage, Hart, & Ronsky, 2009). Oppgitt testtidspunkt var henholdsvis 72 timer etter MB og syklusdag 3-7. Dette er verdier som samsvarer med Elliott-Sale et al., (2021) sine referanseområder. Landgren et al., (1980) har ikke oppgitt referanseområder for progesteronkonsentrasjon i follikkelfasen for sammenligning, men viser i en figur at progesteronnivået holder seg under  $5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  i hele follikkelfasen, og samtidig at den stiger litt i dagene før ovulasjon. Dette sammenfaller med Elliott-Sale et al., (2021), og funn i samtlige av denne oppgavens inkluderte studier. Samtidig er begge studiene innenfor del 1 til Elliott-Sale et al., (2021).

## 5.2 Testdager i lutealfasen

I lutealfasen definerer Elliott-Sale et al., (2021) to ulike hormonmiljø som er aktuelt å undersøke i idrettsfysiologiske sammenhenger. Fase 3, med høye konsentrasjoner av østrogen (men lavere enn i fase 2 og 4) og progesteron under  $6.4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , fase 4 med høyere konsentrasjoner av østradiol (men lavere enn i fase 2) og høyt progesteron, over  $16 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Om man velger å bare teste lutealfasen under ett, og kun en gang, vil man risikere å teste enten i fase 3 eller i fase 4, og tester dermed i teorien to ulike hormonmiljø.

### 5.2.1 Østradiolkonsentrasjon

Ettersom lutealfasen har mindre variasjon i lengde, er det teoretisk sett større sannsynlighet for at økning i østradiolkonsentrasjonen er mer lik mellom individer en uke etter positiv

ovulasjonstest (De Souza et al., 1998; Landgren et al., 1980; Mihm et al., 2011). I tillegg til at tidspunkt for ovulasjon brukes som utgangspunkt for å beregne dag for blodprøvetakning. Likevel ser vi at VC for østradiolkonsentrasjonen også i denne fasen er stor, men varierende fra studie til studie. Vi har sett at for å sikre et godt sammenligningsgrunnlag mellom testpersonene er det viktig at blodprøvene blir tatt på samme stadie i kjønnsormonfluktuasjonen. Østradiolkonsentrasjonen stiger gradvis gjennom lutealfasen før den synker mot slutten (Constantini et al., 2005), så hvilken dag blodprøvene er tatt vil kunne forklare årsak til variasjonene i østradiolkonsentrasjonen.

Weidauer et al., (2020) hadde høyest VC på østradiolkonsentrasjonen i lutealfasen (192.4%). Denne studien testet en uke etter testtidspunkt for ovulasjonstest. Kuwahara et al., (2005) hadde lavest VC (12%) og kontrollerte ikke for ovulasjon, men testet på syklusdag 19-22. Det vil si at de utførte blodprøvetaking i relativt likt tidsrom. Teoretisk kan begge studiene ha gjennomført måling av østradiolkonsentrasjonen i stadiet der den er på veg opp, eller på veg ned. Det betyr at noen testpersoner kan ha blitt testet både før, under og etter den andre østradioløkningen i lutealfasen. Det er mest sannsynlig at begge studiene testet på ulike stadier av østradiolfluktuasjonen hos sine respektive testpersoner, og at dag for blodprøvetaking dermed ikke nødvendigvis var en årsak til forskjellen i VC.

### 5.2.2 Målingene i forhold til referanseområdene

Gjennomsnittsverdiene for østradiol i lutealfasen er ifølge Landgren, et al., (1980) mellom 300-710 pmol·L<sup>-1</sup>. I lutealfasen viser våre resultater at østradiol i gjennomsnitt var mellom 62.2 pmol·L<sup>-1</sup> til 589.7 pmol·L<sup>-1</sup>. Det vil si at våre minsteverdier også i denne fasen er betydelig lavere enn det Landgren, et al., (1980) fant. De høyeste østradiolkonsentrasjonene er også i våre resultater lavere enn Landgren, et al., (1980) sine høyeste verdier. I vår undersøkelse fant vi at oppgitt dag for blodprøvetaking i lutealfasen var innen en uke etter eggøsning (6 av studiene), der eggøsningstest ble brukt som verifisering. Dette er i teorien når østradiolkonsentrasjonen er på veg opp igjen (Landgren et al., 1980; Jonge et al., 2019). Ellers ble blodprøvene tatt på dag 20-23 (6 av studiene), og i ett av studiene (McLay, Thomson, Williams, & Rehrer, 2007) ble test gjennomført på dag 21-29, i sen-lutealfase. Dette er definert også som fase 4 av Elliott-Sale et al., (2021).

### 5.2.3 Progesteronkonsentrasjon

Det er ikke før i lutealfasen at progesteron begynner å fluktuere betydelig. Fluktuasjonen



starter allerede i tidlig-lutealfase og øker gradvis til midt-lutealfasen før den synker i sen-lutealfase (se figur 1). Endringen kan være stor fra dag til dag, og i noen tilfeller fra en time til den neste (Filicori et al., 1984). Dette gir rom for store variasjoner ettersom hvilken dag i fasen progesteronkonsentrasjonen måles på. Det er progesteronkonsentrasjonen i denne fasen som er avgjørende for om testpersoner ekskluderes eller ikke, på grunn av anovulasjon. Dersom ovulasjon ikke finner sted vil heller ikke progesteronnivået stige, og vil forbli lavt i hele follikkelfasen (Soules et al., 1989).

Weidauer et al., (2020) skiller seg ut også her med stor VC i progesteronkonsentrasjonen (1403.0%). Tsampoukos et al., (2010) har minst VC i lutealfasen (11.9). Tsampoukos et al., (2010) hadde mer variasjon i testdagene (dag 21-23). Som med østradiolkonsentrasjonen ser vi ingen klar sammenheng i forskjellene i VC mellom disse studiene knyttet til testdag i lutealfasen.

#### 5.2.4 Målingene i forhold til referanseområdene

Studiene med høyest og lavest progesteronkonsentrasjon i lutealfasen er Dokumaci et al., (2019) ( $37.8 \pm 15.1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), og Weidauer et al., (2020) ( $3.30 \pm 46.3 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ). Dokumaci et al., (2019) sine verdier samsvarer dermed med Landgren et al. (1989) og Elliott-Sale, et al. (2021) sine progesteronnivåer i lutealfasen. Weidauer et al., (2020) sine verdier samsvarer derimot ikke med Landgren et al., (1989) og Elliott-Sale et al., (2021). Dette finner vi ingen åpenbar forklaring på ut ifra oppgitt testmetodikk.

#### 5.3 Usikkerhet rundt anovulasjon

Lav progesteronkonsentrasjon er et symptom på anovulasjon (Soules et al., 1989). Det er dermed grunn til å tro at flere av studiene vi har inkludert, som har målt merkbart lav progesteronkonsentrasjon i lutealfasen, har inkludert testpersoner som er anovulatoriske eller har LPD. Derfor kan vi ha inkludert studier med tall som egentlig ikke gjenspeiler konsentrasjonsnivåene til en eumenorrheiske fysisk aktive- eller idrettskvinner.

Bruk av eggløsningstest, eller måling av progesteronnivået for å verifisere at ovulasjon hadde skjedd, ble gjennomført i 9 av studiene, de øvrige 5 hadde ingen test for å verifisere dette. Faktisk var det oppgitt en progesteronkonsentrasjon lavere enn  $10 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  i lutealfase i 5 av studiene. Landgren et al., (1980) viste til en progesteronkonsentrasjon på minimum  $16 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  for at man med sikkerhet kan si at ovulasjon har funnet sted. Elliott-Sale, et al., (2021) peker på samme grensen. De studiene med lavere verdi, kan være foretatt på et

tidspunkt der progesteronkonsentrasjonen i blodserum var på vei ned, eller på vei opp, eller at det var utøvere inkludert med anovulatorisk syklus, eller LPD. Når vi ser på studiene med de tre laveste progesteronkonsentrasjonene i lutealfasen (3.3, 3.9 og 6.6 nmol·L<sup>-1</sup>), er det nærliggende å tro at det kan være inklusjon av anovulatoriske kvinner, eller LPD.

Weidauer et al., (2020) testet som nevnt en uke etter en positiv utført ovulasjonstest. Teoretisk har de dermed bare inkludert kvinner med eggøsning, men det er vist at så mye som 30% av dem som utførte en positiv eggøsningstest som et resultat av økt LH i urin, faktisk har vist seg å være anovulatoriske, der ingen eggøsning fant sted (Schaumberg, Jenkins, Janse de Jonge, Emmerton, & Skinner, 2017). Dette kan være en årsak til de lave verdiene hos Weidauer (2020). I tre av våre inkluderte studier (Devries et al., 2006; Kraemer et al., 2006; Abt et al., 2007) var progesteronkonsentrasjonen lavere enn 16 nmol·L<sup>-1</sup> i lutealfase. I åtte studier var progesteronnivået over 16 nmol·L<sup>-1</sup> som også fyller kravet til progesteronnivå for fase 4 til Elliott-Sale, et al., (2021). I metodedelene til artiklene kom det tydelig frem at ni av studiene enten hadde benyttet eggøsningstest, eller satt som inklusjonskriterium for progesteronverdi høyere enn 16 nmol·L<sup>-1</sup> i lutealfase. De øvrige fem studiene manglet denne informasjonen. Det var ulik bruk av grenseverdier for å måle om eggøsning hadde funnet sted. En klar definering av denne grensen, som nå foreligger med Elliott-Sale et al., (2021), vil trolig bidra til et bedre sammenligningsgrunnlag for videre forskning.

#### 5.4 Studier med test i ovulasjonsfasen

Fem av våre inkluderte studier har en tredje måling av kjønnshormonkonsentrasjonen (tabell 3.0). Denne målingen var gjennomført i ovulasjonsfasen på dag 14-16, for samtlige studier. Progesteronkonsentrasjon og ovulasjonstest ble benyttet for verifisering av ovulasjon. Gjennomsnittet for østradiol- og progesteronkonsentrasjonen i ovulasjonsfasen for våre inkluderte studier er henholdsvis 470.7 pmol·L<sup>-1</sup> og 3.6 nmol·L<sup>-1</sup>. Snittet ligger dermed høyere her for østradiol sammenlignet med follikkel- og lutealfasen. Snitt for progesteron var høyere sammenlignet med follikkelfasen (1.4 nmol·L<sup>-1</sup>), og lavere for lutealfasen (22.9 nmol·L<sup>-1</sup>), noe som kan anses å være normale funn og samsvarer med Elliott-Sale et al., (2021) og Landgren et al., (1980).

Som nevnt tidligere, når gjerne østradiol sitt maksimumsnivå noen dager i forkant av ovulasjonen. Gjennomgående for disse fem studiene var at blodprøver ble tatt etter ovulasjon hadde funnet sted, enten samme dag (Tsampoukos, Peckham, James, and Nevill (2010) eller innen 24-48t (Weidauer et al., 2020; Park et al., 2009; Abt et al., 2007; Friden et al., 2006).

Ser vi på Landgren et al., (1980), kan østradiol være både lavere og høyere på dette tidspunktet enn i follikkelfase, og for noen også høyere enn i sen lutealfase, avhengig av når blodprøven tas. Dette stemmer med våre funn der vi finner østradiolkonsentrasjonen for studiene (tabell 3.0) høyere i ovulasjonsfasen enn i tidlig lutealfase. Snittet vi fant i lutealfasen for samtlige 14 studier var  $406.9 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , mens det for disse fem var noe høyere,  $455.5 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ . Felles for disse fem studiene var valg av testtidspunkt for lutealfasen etter måling av ovulasjon, med en mulig bedre verifisering av testtidspunkt i lutealfasen sammenlignet med de øvrige studiene. Dette støttes av Jonge et al., (2019), og Elliott-Sale et al., (2021) som viser til en anbefaling om å måle økningen i LH for verifisering av eggløsning.

Weidauer et al., (2020) har høyest VC, og avviker mest fra de andre også i ovulasjonsfasen. Denne er diskutert tidligere, man kan likevel trekke fram at den har en VC i ovulasjonsfasen for progesteron på hele 4558.8%. Weidauer et al., (2020) skiller seg ut fra samtlige av studiene både i tabell 2.0 og i tabell 3.0 med en større VC i samtlige faser og på både progesteron og østradiol. Variasjonen er også stor i de øvrige fire studiene, men langt fra like stor som i Weidauer et al., (2020).

Ettersom ovulasjonsfasen er en relativt kort fase, er det grunn til å tro at VC vil være mindre enn i follikkel- og lutealfasen. Men fluktuasjonen er stor på kort tid (Filicori et al., 1984) og det gir likevel muligheter for stor variasjon. Den studien med kortest tid mellom positiv påvist LH test og testtidspunkt, (Tsampoukos et al., 2010) er også den studien med lavest VC (7.8%) i ovulasjonsfasen. Det kan være tilfeldig, men det kan også gjenspeile den faktiske økning og fluktuasjonen av progesteron etter at eggløsning har funnet sted. Jo lengre etter eggløsning test blir foretatt, jo større rom for fluktusjon og jo høyere konsentrasjonsnivåer. For alt vi vet kunne denne studien klart å gjennomføre tester på samtlige innen 12 timer etter eggløsning. Det kan være en mulig suksessfaktor for å teste kvinnene med likest mulig hormonmiljø. Anbefalingen fra Elliott-Sale et al., (2021) er at testing i denne fasen gjennomføres innen 24-36 timer.

#### 5.4.1 Østradiol - ovulasjonsfase

Under ovulasjonsfasen har også Weidauer et al., (2020) størst variasjon med VC på 458.8%, Weidauer et al., (2020) har også størst variasjon under ovulasjonsfasen med VC på 267.0%. Tsampoukos et al., (2010) har minst variasjon med VC på 9.6%. Dette støtter antakelsen om

mindre variasjon jo tidligere testtidspunkt skjer etter positiv påvist økning av LH. Nivået av østradiol er i samsvar med både Landgren et al., (1980), og Elliott-Sale et al., (2021), men en sammenligning med fase 1,2,3 og 4 til sistnevnte blir vanskelig, da våre studier med 3 målinger ikke har samme klart definerte testtidspunkt som det vi finner i Elliott-Sale et al., (2021) med sine 4 faser. Østradiolkonsentrasjonene til studiene vi har funnet i denne oppgaven, ser ikke ut til å skille seg fra disse referanseområdene for ovulasjonsfasen, som i Elliott-Sale et al., (2021) ligger mellom 151-1835 pmol·L<sup>-1</sup>.

#### 5.4.2 Progesteron – ovulasjonsfase

Under ovulasjonsfasen har også Weidauer et al., (2020) størst variasjon med VC på 458.8%, mens Tsampoukos et al., (2010) forsetter å ha lavest variasjon med 7,8%. Dette støtter antakelsen om en mindre variasjon jo tidligere testtidspunktet skjer etter positiv påvist økning av LH. Nivået av progesteron er i samsvar med både Landgren, et al., (1980), og Elliott-Sale et al., (2021), men med unntak av Park et al., (2009) som har et progesteronnivå på 10.3 nmol·L<sup>-1</sup>. Testtidspunkt var 24-48t etter positiv test i Park et al., (2009). Om det var nærmere 24 eller 48 timer kommer ikke tydelig frem, men forskjellen på ett døgn kan teoretisk sett være svært store (Filicori et al., 1984) og derfor mulig årsak til høyere progesteronverdi.

Det er på bakgrunn av resultatene diskutert ovenfor grunn til å tro at få antall blodprøver, manglende standardisering, eller mangel på individuelt tilpasset testdag og mulig inklusjon av anovulatoriske/LPD testpersoner kan ha ført til at ulike studier ikke har gjennomført testing i samme fase i MS. Dermed er det grunn til å tro at verdiene kunne vært høyere eller lavere for enkelte testpersoner, og dermed kunne gjennomsnitt og VC også vært annerledes.

#### 5.5 Testtidspunkt på dagen

Tidspunkt på dagen er også viktig ved måling av fluktuasjonen i kjønnshormonkonsentrasjonene (Jonge et al., 2019). Østradiol og progesteron frigjøres pulserende som en sekresjonsbølge over i blodet (Filicori et al., 1984). Dette kan bidra til at målingene varierer mer, avhengig av eksakt testtidspunkt for blodprøvene. Det er også kjent at hormonskonsentrasjonen i blodet er på sitt høyeste om morgenen (Syrop & Hammond, 1987). Testtidspunktet på dagen kan derfor bidra til større variasjon dersom testtid på dagen er forskjellig eller ikke standardisert i de inkluderte studiene. I forhold til tidspunkt for testing var det ulike praksiser i våre inkluderte studier, alt fra morgenen (Devries et al., 2006; Janse,

Thompson, Chuter, Silk, & Thom, 2012; Weidauer et al., 2020) til midt på dagen (Dokumacı & Hazır, 2019; Julian et al., 2017; Kuwahara et al., 2005), ettermiddag (Vaiksaar et al., 2011), eller ikke oppgitt (Abt et al., 2007; Fridén et al., 2006; W. J. Kraemer et al., 2006; McLay et al., 2007; Park et al., 2009; Slatkovska et al., 2006; Tsampoukos et al., 2010). Det kan derfor heller ikke her utelukkes at selve testtidspunktet for blodprøvetakingen har bidratt til en større eller mindre VC i de ulike studiene.

Studien til Kraemer et al., (2006), ett av studiene hvor det ikke kom tydelig frem tidspunkt for når blodprøver ble tatt, var det eneste studiet hvor østradiol var høyere i follikkelfasen enn i lutealfasen.

I de inkluderte studiene i denne masteroppgaven ble det gjennomgående testet en gang i hver fase, og stort sett bare over en MS. Det kan dermed se ut til at hyppighet blir et stikkord som er sentralt for å sikre representativ måling av de ulike hormonmiljøene vi finner i MS. Dette er også noe Elliott-Sale et al., (2021) peker på. Testing på en enkelt dag gir et øyeblikksbilde som åpenbart kan gi feilaktig bilde av hormonkonsentrasjonen i en fase med varighet over flere dager (Landgren et al., 1980).

For å sikre at kjønnshormonkonsentrasjonen blir målt i de ulike hormonmiljøene, har Elliott-Sale et al., (2021), foreslått at det kanskje er viktigere å gjennomføre hyppig måling av kjønnshormonkonsentrasjonene enn å spesifisere til konkrete dager det skal testes på. Hyppigere målinger vil gi større mulighet for å fange hormonfluktuasjonen i de ulike hormonmiljøene man ønsker å teste fysiologisk.

## 5.6 Trening, mat- og væskeinntak

Ettersom trening kan påvirke hormonnivået akutt (Bonen et al., 1979; Jurkowski et al., 1978; Otağ et al., 2016), er dette en faktor som kan forklare ulikheter i kjønnshormonkonsentrasjonen mellom studiene. I seks av studiene (Abt et al., 2007; Dokumacı & Hazır, 2019; Fridén et al., 2006; Kuwahara et al., 2005; McLay et al., 2007; Park et al., 2009) kommer det ikke tydelig frem om testpersonene har gjennomført noen form for fysisk aktivitet i forkant av testene. I de øvrige åtte studiene innebar metoden at testpersonene ikke skulle trene på testdagen, eller 12–24 timer før testing. De fleste studiene oppga at blodprøvemålingene ble gjort i forkant av fysiske tester i studien. I fire av studiene (Abt et al., 2007; Dokumacı & Hazır, 2019; Janse et al., 2012; Park et al., 2009; Vaiksaar et al., 2011) kommer ikke dette tydelig frem. Slatkovska et al., (2006) var en av studiene hvor det ble

oppgitt at fysisk aktivitet ikke skulle gjennomføres før testing. Dette gjaldt imidlertid den fysiske testen i den studien, og blodprøvemålingen ble tatt 1,5 timer etter fysisk test. Det betyr at fysisk aktivitet i denne studien kan ha påvirket kjønnsormonkonsentrasjon. De fysiske testene varierte i stor grad med tanke på både varighet og intensitet. Det er derfor vanskelig å si om fysisk test i forkant har vært utslagsgivende for hormonkonsentrasjonen, men vi kan heller ikke utelukke det.

Kontroll av matinntak og væskeinntak var gjennomført i ni av studiene, men i fem (Abt et al., 2007; Fridén et al., 2006; Julian et al., 2017; Kuwahara et al., 2005; Park et al., 2009) kom dette ikke tydelig fram. Det kan derfor ikke utelukkes at forsøkspersonene kunne ha vært dehydrerte, der plasmavolum potensielt var redusert, noe som igjen kunne ha påvirket hormonkonsentrasjonen i blodet eller på annet vis vist variasjoner på grunn av dette. Metodikk, som kontrollerer faktorer som mat, drikke og trening, bør ifølge Jonge et al., (2019) være standardisert i alle forsøk som har med hormonfluktuasjon å gjøre.

Resultater fra flere studier tyder på at kjønnsormonkonsentrasjonen hos aktive kvinner og idrettsutøvere skiller seg fra inaktive kvinner (Bonen et al., 1979; Jurkowski et al., 1978; R. R. Kraemer et al., 2012). I våre inkluderte studier er det kun Middleton et al., (2006), Weidauer et al., (2020), Park et al., (2009) og Kuwahara et al., (2005) som har oppgitt gjennomsnittlig trening per uke for testpersonene. Men hva slags type trening, og intensitet/belastning kommer ikke frem. Manglende informasjon i studiene om nettopp dette gjør det vanskelig å fastslå eller se klare sammenhenger om fysisk form kan være årsak til ulike konsentrasjonsverdier.

### 5.7 Antall deltakere i studiene

Lavt antall deltakere pr studie (gjennomsnitt  $n=10$ ), kan også være delårsak til stor VC innenfor hver studie. Ved små utvalg er det større risiko for statistisk variasjon, noe som kan øke risiko for at man får et mindre representativt utvalg. Imidlertid er det studien med nest størst utvalg (Weidauer et al., 2020) som gjennomgående for alle faser har størst VC. Et utvalg på 22 deltakere er likevel ikke stort statistisk sett. Studien med lavest VC er Tsampoukos, et al., (2010), der  $n=10$ , så det er derfor vanskelig å konkludere om størrelsen på utvalget var avgjørende for variasjonen.

### 5.8 Alder på deltakere i studiene

Kvinner i ung alder, og i årene etter menarke, har andre konsentrasjonsnivåer av

kjønns hormoner (S. D. Harlow et al., 2012). I tillegg har kvinner post-menopause lavere konsentrasjonsnivåer av kjønns hormonene grunnet menopausen (S. D. Harlow et al., 2012). I våre inkluderte studier varierer bare gjennomsnittsalder fra  $19 \pm 4$  år til  $27 \pm 1$  år. Det vil si at ingen av studiene har testpersoner som burde ha konsentrasjonsnivåer påvirket av menopausen, men studien med  $19 \pm 4$  år (Julian et al., 2017) kan teoretisk sett ha testpersoner rundt menarke. Her kan derfor teoretisk fluktuasjonen vært påvirket av utvalgets alder. En av årsakene kan være at studien er gjort på eliteutøvere. Det er tidligere vist at godt trente utøvere kan ha lavere østradiolkonsentrasjon både i follikkel og lutealfase (De Souza et al., 1998). Hvor godt trente forsøkspersonene var, og i hvor stor grad dette kan ha påvirket østradiolkonsentrasjonen, er ikke mulig å si noe om ut fra opplysningene i artikkelen.

## 6. Styrker og svakheter ved denne masteroppgaven

Ettersom et narrativt review skrives retrospektivt, er det utsatt for bias, mye på grunn av at det ikke stiller krav til eksplisitte spesifiserte utvalgskriterier (Ferrari et al., 2015). Et narrativt review kan imidlertid også benytte et systematisert litteratursøk (se metode) (Ferrari et al., 2015). Vi valgte dette for å minske mulige bias, og for å i større grad gjøre funnene til oppgaven etterprøvbare. Dermed kan man si at studien vår inneholder elementer av både narrativt- og systematisk review.

I et narrativt review er det tillatt å inkludere studier en finner underveis (Ferrari et al., 2015), men ettersom vi har benyttet systematisk litteratursøk som metode for datainnsamlinga, har ikke vi tillat dette i vår oppgave. Det har ført til at mulig relevante artikler vi oppdaget utenfor søket ikke har blitt inkludert. Vårt design på litteratursøket kan også ha ført til at vi ikke har inkludert alle relevante artikler fra feltet til problemstillingen. Vi benyttet kun PubMed som søkemotor, noe som kan ha ekskludert relevante artikler i vårt søk. Imidlertid vil en slik mulig skjevhet eller unøyaktighet i denne oppgavens innhenting av relevant litteratur ikke kunne ha konstruert opp de store variasjonene i hormonnivåer som resultatene viste, hverken innad i- eller mellom de inkluderte studiene.

Vi satte eksklusjonskriterier på artikler publisert før 2004 fordi den første oversiktsartikkelen som peker på metodologiske utfordringer knyttet til definisjon av fasene ble publisert i 2003 (Jonge, 2003). En mindre streng grense kunne ført til flere inkluderte studier, men også trolig flere faktorer som fører til usikkerhet knyttet til målingene fordi de metodiske utfordringene var mindre belyst i et tidligere tidsrom.

Krav til at testpersonene er oppgitt som fysisk aktive, ser vi på som en spesiell styrke i denne masteroppgaven. Selv om vi forsøkte å begrense utvalget i større grad en McNulty et al., (2020), var det en utfordring at konkret nivå på fysisk form eller fysisk aktivitet ikke var oppgitt i flere av studiene.

## 7. Praktiske implikasjoner / videre forskning

Denne masteroppgaven viser at det mangler referanseområder for konsentrasjonsverdier til østradiol og progesteron gjennom MS hos eumenorrheiske fysisk aktive- og idrettskvinner. Det har også kommet frem at metodiske aspekter bør tas hensyn til i større grad i videre forskning på feltet.

Det kan se ut som at en større del av alle MS-fasene bør inkluderes i blodprøvetakingen for å få med hele hormonprofilen og ikke bare et øyeblikksbilde på to konkrete dager. Hyppigere målinger er trolig stikkordet for å sikre ytterpunktene i fluktuasjonen. I tillegg kan det tenkes at kjønnshormonkonsentrasjonen bør måles over flere sykluser, noe som kan gi større mulighet for å kartlegge laveste og høyeste verdier av kjønnshormonkonsentrasjonen og et mer likt utgangspunkt for å sammenligne kjønnshormonkonsentrasjonen. Dette vil da gi bedre muligheter for å kunne fastslå referanseområder. Det er ikke før dette er gjort at en med større grad av sikkerhet kan si at de inter- og intraindividuelle variasjonene er så store som det foreløpig synes som de er. Fysisk form på testpersonene bør defineres tydelig i form av  $VO_{2max}$  eller maksimal muskelstyrke. På den måten er det i større grad mulig å se fysisk form i sammenheng med kjønnshormonkonsentrasjonene.

Ut fra det vi har sett gir resultatene fra denne masteroppgaven flere spørsmål enn svar. Nye relevante problemstillinger som følge av våre funn er:

Er det andre referanseområder for eumenorrheiske fysisk aktive- og idrettskvinner enn for sedate/normale kvinner? Hvor høyt må nivået på den fysiske formen eventuelt være for at referanseområdene/konsentrasjonen/fluktuasjonen er signifikant annerledes fra normale kvinner? Er det slik at det kun er eumenorrheiske fysisk aktive- og idrettskvinner som ligger i ytterkantene av referanseområdene som får fysisk prestasjon påvirket av MS?

Vil referanseområdene/fluktuasjonen være ulik for utøvere/kvinner som bedriver ulike typer idretter, med tanke på krav til fysisk kapasitet? (eksplosive/styrkebaserte idretter versus utholdenhetsbaserte idretter versus tekniske idretter?).



Videre kan det da tenkes at fremtidig forskning bør fokusere på kartlegging av eventuelle korrelasjoner mellom ulike konsentrasjoner av kjønnshormoner og ulike prestasjonsvariabler, og deretter observasjon over eventuell kausalitet mellom fluktusjon og prestasjonsvariabler. Dette vil kanskje gi et sikrere svar på om kjønnshormonfluktusjon igjennom MS kan påvirke fysisk prestasjon eller ikke.

## 8. Konklusjon

Blant våre 14 inkluderte studier fant vi store variasjoner i VC på østradiol- og progesteronkonsentrasjoner gjennom alle MS-fasene, og ulik bruk av metodikk i studiene for måling av kjønnshormonkonsentrasjonen. Det synes derfor å være et stort behov for ytterligere forskning for å finne felles referanseområder for kjønnshormonfluktusjonene hos fysisk aktive- og idrettsaktive kvinner.

## Referanser

- Abt, J. P., Sell, T. C., Laudner, K. G., McCrory, J. L., Loucks, T. L., Berga, S. L., & Lephart, S. M. (2007). Neuromuscular and biomechanical characteristics do not vary across the menstrual cycle. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, *15*(7), 901-907. doi:10.1007/s00167-007-0302-3
- Almeida-Neto, P. F., de Matos, D. G., Pinto, V. C. M., Dantas, P. M. S., Cesário, T. M., da Silva, L. F., . . . Cabral, B. (2020). Can the Neuromuscular Performance of Young Athletes Be Influenced by Hormone Levels and Different Stages of Puberty? *Int J Environ Res Public Health*, *17*(16). doi:10.3390/ijerph17165637
- Birch, K. M., & Reilly, T. (1999). Manual handling performance: the effects of menstrual cycle phase. *Ergonomics*, *42*(10), 1317-1332. doi:10.1080/001401399184974
- Bonen, A., Ling, W. Y., MacIntyre, K. P., Neil, R., McGrail, J. C., & Belcastro, A. N. (1979). Effects of exercise on the serum concentrations of FSH, LH, progesterone, and estradiol. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, *42*(1), 15-23. doi:10.1007/bf00421100
- Brooks-Gunn, J., Gargiulo, J. M., & Warren, M. P. (1986). The Effect of Cycle Phase on the Adolescent Swimmers. *Phys Sportsmed*, *14*(3), 182-192. doi:10.1080/00913847.1986.11709018
- Buffet, N. C., Djakoure, C., Maitre, S. C., & Bouchard, P. (1998). Regulation of the Human Menstrual Cycle. *Front Neuroendocrinol*, *19*(3), 151-186. doi:10.1006/frne.1998.0167
- Bullen, B. A., Skrinar, G. S., Beitins, I. Z., Carr, D. B., Reppert, S. M., Dotson, C. O., . . . McArthur, J. W. (1984). Endurance training effects on plasma hormonal responsiveness and sex hormone excretion. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, *56*(6), 1453-1463. doi:10.1152/jappl.1984.56.6.1453
- Constantini, N. W., Dubnov, G., & Lebrun, C. M. (2005). The menstrual cycle and sport performance. *Clin Sports Med*, *24*(2), e51-82, xiii-xiv. doi:10.1016/j.csm.2005.01.003
- De Souza, M. J., Miller, B. E., Loucks, A. B., Luciano, A. A., Pescatello, L. S., Campbell, C. G., & Lasley, B. L. (1998). High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab*, *83*(12), 4220-4232. doi:10.1210/jcem.83.12.5334
- Devries, M. C., Hamadeh, M. J., Phillips, S. M., & Tarnopolsky, M. A. (2006). Menstrual cycle phase and sex influence muscle glycogen utilization and glucose turnover during moderate-intensity endurance exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *291*(4), R1120-1128. doi:10.1152/ajpregu.00700.2005
- Di Prampero, P. E. (2003). Factors limiting maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol*, *90*(3-4), 420-429. doi:10.1007/s00421-003-0926-z
- Dokumacı, B., & Hazır, T. (2019). Effects of the Menstrual Cycle on Running Economy: Oxygen Cost Versus Caloric Cost. *Res Q Exerc Sport*, *90*(3), 318-326. doi:10.1080/02701367.2019.1599800

- Downes, M. J., Brennan, M. L., Williams, H. C., & Dean, R. S. (2016). Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open*, 6(12), e011458-e011458. doi:10.1136/bmjopen-2016-011458
- Elliott-Sale, K. J., McNulty, K. L., Ansdell, P., Goodall, S., Hicks, K. M., Thomas, K., . . . Dolan, E. (2020). The Effects of Oral Contraceptives on Exercise Performance in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*, 50(10), 1785-1812. doi:10.1007/s40279-020-01317-5
- Elliott-Sale, K. J., Minahan, C. L., de Jonge, X., Ackerman, K. E., Sipila, S., Constantini, N. W., . . . Hackney, A. C. (2021). Methodological Considerations for Studies in Sport and Exercise Science with Women as Participants: A Working Guide for Standards of Practice for Research on Women. *Sports Med*, 51(5), 843-861. doi:10.1007/s40279-021-01435-8
- Endmemo. (2021). unitconverter. Retrieved from <http://www.endmemo.com/medical/unitconvert/Progesterone.php>
- Ferrari, R. (2015). Writing narrative style literature reviews. *Medical writing (Leeds)*, 24(4), 230-235. doi:10.1179/2047480615Z.000000000329
- Filicori, M., Butler, J. P., & Crowley, W. F., Jr. (1984). Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest*, 73(6), 1638-1647. doi:10.1172/jci111370
- Fridén, C., Hirschberg, A. L., Saartok, T., & Renström, P. (2006). Knee joint kinaesthesia and neuromuscular coordination during three phases of the menstrual cycle in moderately active women. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 14(4), 383-389. doi:10.1007/s00167-005-0663-4
- Green, S., & Dawson, B. (1993). Measurement of anaerobic capacities in humans. Definitions, limitations and unsolved problems. *Sports Med*, 15(5), 312-327. doi:10.2165/00007256-199315050-00003
- Harber, V. J., Petersen, S. R., & Chilibeck, P. D. (1998). Thyroid hormone concentrations and muscle metabolism in amenorrhic and eumenorrhic athletes. *Can J Appl Physiol*, 23(3), 293-306. doi:10.1139/h98-017
- Harlow, D., Windham, C., & Paramsothy, P. (2013). Chapter 12 - Menstruation and Menstrual Disorders: The Epidemiology of Menstruation and Menstrual Dysfunction. In (Second Edition ed., pp. 163-177): Elsevier Inc.
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., . . . de Villiers, T. J. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(4), 1159-1168. doi:10.1210/jc.2011-3362
- Janse, D. E. J., Thompson, M. W., Chuter, V. H., Silk, L. N., & Thom, J. M. (2012). Exercise performance over the menstrual cycle in temperate and hot, humid conditions. *Med Sci Sports Exerc*, 44(11), 2190-2198. doi:10.1249/MSS.0b013e3182656f13
- Jonge. (2003). Effects of the menstrual cycle on exercise performance. *Sports Med*, 33(11), 833-851. doi:10.2165/00007256-200333110-00004
- Jonge, Thompson, B., & Han, A. (2019). Methodological Recommendations for Menstrual Cycle Research in Sports and Exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 51(12), 2610-2617. doi:10.1249/MSS.0000000000002073

- Julian, R., Hecksteden, A., Fullagar, H. H., & Meyer, T. (2017). The effects of menstrual cycle phase on physical performance in female soccer players. *PLoS One*, *12*(3), e0173951. doi:10.1371/journal.pone.0173951
- Jurkowski, J. E., Jones, N. L., Walker, C., Younglai, E. V., & Sutton, J. R. (1978). Ovarian hormonal responses to exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, *44*(1), 109-114. doi:10.1152/jappl.1978.44.1.109
- Kraemer, R. R., Francois, M., & Castracane, V. D. (2012). Estrogen mediation of hormone responses to exercise. *Metabolism*, *61*(10), 1337-1346. doi:<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.03.009>
- Kraemer, W. J., Kim, S. K., Bush, J. A., Nindl, B. C., Volek, J. S., Spiering, B. A., . . . Sebastianelli, W. J. (2006). Influence of the menstrual cycle on proenkephalin peptide F responses to maximal cycle exercise. *Eur J Appl Physiol*, *96*(5), 581-586. doi:10.1007/s00421-005-0114-4
- Kuwahara, T., Inoue, Y., Taniguchi, M., Ogura, Y., Ueda, H., & Kondo, N. (2005). Effects of physical training on heat loss responses of young women to passive heating in relation to menstrual cycle. *Eur J Appl Physiol*, *94*(4), 376-385. doi:10.1007/s00421-005-1329-0
- Landgren, B. M., Undén, A. L., & Diczfalusy, E. (1980). Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. *Acta Endocrinol (Copenh)*, *94*(1), 89-98. doi:10.1530/acta.0.0940089
- Leung, K. C., Johannsson, G., Leong, G. M., & Ho, K. K. (2004). Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev*, *25*(5), 693-721. doi:10.1210/er.2003-0035
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2006). *Essentials of exercise physiology* (3rd ed. ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- McLay, R. T., Thomson, C. D., Williams, S. M., & Rehrer, N. J. (2007). Carbohydrate loading and female endurance athletes: effect of menstrual-cycle phase. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, *17*(2), 189-205. doi:10.1123/ijsnem.17.2.189
- McNeely, M. J., & Soules, M. R. (1988). The diagnosis of luteal phase deficiency: a critical review. *Fertil Steril*, *50*(1), 1-15. doi:10.1016/s0015-0282(16)59999-3
- McNulty, K. L., Elliott-Sale, K. J., Dolan, E., Swinton, P. A., Ansdell, P., Goodall, S., . . . Hicks, K. M. (2020). The Effects of Menstrual Cycle Phase on Exercise Performance in Eumenorrhic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*, *50*(10), 1813-1827. doi:10.1007/s40279-020-01319-3
- Middleton, L. E., & Wenger, H. A. (2006). Effects of menstrual phase on performance and recovery in intense intermittent activity. *Eur J Appl Physiol*, *96*(1), 53-58. doi:10.1007/s00421-005-0073-9
- Mihm, M., Gangooly, S., & Muttukrishna, S. (2011). The normal menstrual cycle in women. *Animal Reproduction Science*, *124*(3), 229-236. doi:<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.030>
- Mountjoy, M. (2014). *Handbook of Sports Medicine and Science : The Female Athlete*. Somerset, UNITED STATES: John Wiley & Sons, Incorporated.

- Oosthuysen, T., & Bosch, A. N. (2010). The effect of the menstrual cycle on exercise metabolism: implications for exercise performance in eumenorrhoeic women. *Sports Med*, 40(3), 207-227. doi:10.2165/11317090-000000000-00000
- Otağ, A., Hazar, M., Otağ, İ., & Beyleroğlu, M. (2016). Effect of increasing maximal aerobic exercise on serum gonadal hormones and alpha-fetoprotein in the luteal phase of professional female soccer players. *J Phys Ther Sci*, 28(3), 807-810. doi:10.1589/jpts.28.807
- Paludo, A. C., Cook, C. J., Owen, J. A., Woodman, T., Irwin, J., & Crewther, B. T. (2021). The impact of menstrual-cycle phase on basal and exercise-induced hormones, mood, anxiety and exercise performance in physically active women. *J Sports Med Phys Fitness*, 61(3), 461-467. doi:10.23736/s0022-4707.20.10844-2
- Park, S. K., Stefanyshyn, D. J., Loitz-Ramage, B., Hart, D. A., & Ronsky, J. L. (2009). Changing hormone levels during the menstrual cycle affect knee laxity and stiffness in healthy female subjects. *Am J Sports Med*, 37(3), 588-598. doi:10.1177/0363546508326713
- Pitchers, G., & Elliott-Sale, K. (2019). Considerations for coaches training female athletes. *Professional Strength and Conditioning*, 55.
- Reilly, T. (2000). The Menstrual Cycle and Human Performance: An Overview. *Biological Rhythm Research*, 31(1), 29-40. doi:10.1076/0929-1016(200002)31:1;1-0;FT029
- Rosner, B. (2016). *Fundamentals of biostatistics* (8th ed. ed.). Boston, Mass: Cengage Learning.
- Raastad, T. W., Alex R., Rønnestad, B. R., Refsnes, P. E., & Paulsen, G. r. (2010). *Styrketrening : i teori og praksis*. Oslo: Gyldendal undervisning.
- Sand, O., Sjaastad, Ø. V., Haug, E., & Toverud, K. C. (2014). *Menneskets fysiologi* (2. utg. ed.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Schaumberg, M. A., Jenkins, D. G., Janse de Jonge, X. A. K., Emmerton, L. M., & Skinner, T. L. (2017). Three-step method for menstrual and oral contraceptive cycle verification. *J Sci Med Sport*, 20(11), 965-969. doi:10.1016/j.jsams.2016.08.013
- Shaharudin, S., Ghosh, A. K., & Ismail, A. A. (2011). Anaerobic capacity of physically active eumenorrhoeic females at mid-luteal and mid-follicular phases of ovarian cycle. *J Sports Med Phys Fitness*, 51(4), 576-582.
- Slatkowska, L., Jensen, D., Davies, G. A., & Wolfe, L. A. (2006). Phasic menstrual cycle effects on the control of breathing in healthy women. *Respir Physiol Neurobiol*, 154(3), 379-388. doi:10.1016/j.resp.2006.01.011
- Soules, M. R., Clifton, D. K., Cohen, N. L., Bremner, W. J., & Steiner, R. A. (1989). Luteal phase deficiency: abnormal gonadotropin and progesterone secretion patterns. *J Clin Endocrinol Metab*, 69(4), 813-820. doi:10.1210/jcem-69-4-813
- Sterne, J. A. C., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., . . . Higgins, J. P. T. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 355, i4919-i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
- Suh, S.-H., Casazza, G. A., Horning, M. A., Miller, B. F., & Brooks, G. A. (2002). Luteal and follicular glucose fluxes during rest and exercise in 3-h postabsorptive women. *Journal of Applied Physiology*, 93(1), 42-50. doi:10.1152/jappphysiol.01080.2001

- Syrop, C. H., & Hammond, M. G. (1987). Diurnal variations in midluteal serum progesterone measurements. *Fertil Steril*, 47(1), 67-70. doi:10.1016/s0015-0282(16)49937-1
- Tsampoukos, A., Peckham, E. A., James, R., & Nevill, M. E. (2010). Effect of menstrual cycle phase on sprinting performance. *Eur J Appl Physiol*, 109(4), 659-667. doi:10.1007/s00421-010-1384-z
- Vaiksaar, S., Jürimäe, J., Mäestu, J., Purge, P., Kalytka, S., Shakhlina, L., & Jürimäe, T. (2011). No effect of menstrual cycle phase on fuel oxidation during exercise in rowers. *Eur J Appl Physiol*, 111(6), 1027-1034. doi:10.1007/s00421-010-1730-1
- Weidauer, L., Zwart, M. B., Clapper, J., Albert, J., Vukovich, M., & Specker, B. (2020). Neuromuscular performance changes throughout the menstrual cycle in physically active females. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 20(3), 314-324.