

**„A reprodukciós öregedést kísérő testszerkezeti változások változókorú  
nőkben” című 83966 sz. OTKA pályázat  
záró kutatási jelentése**

**Budapest, 2016.**

**Tartalomjegyzék**

<i>1. A menopauzális átmenetet kísérő testszerkezeti változások vizsgálatainak jelentősége – a kutatás célkitűzései</i>	<i>1</i>
1.1. A menopauzális átmenet	2
1.2. Vizsgálati célkitűzések	3
<i>2. Vizsgált személyek és alkalmazott módszerek</i>	<i>4</i>
2.1. A vizsgált személyek	4
2.2. Az alkalmazott módszerek	5
<i>3. Vizsgálati eredmények és értékelésük</i>	<i>7</i>
3.1. A menopauzális és a nők átmenti életkori periódusának hazai jellemzői	7
3.2. A reprodukciós és menstruációs történet jellemzői közötti kapcsolatrendszer elemzése	9
3.3. A perimenopauzális kövérség kialakulásának kockázata és a reprodukciós élet mutatói	11
3.4. A perimenopauzális testzsír-eloszlás és a reprodukciós élet mutatói	12
3.5. Az életmód tényezői, ill. a szocio-ökonómiai státusz és a menopauzális	14
3.6. A menopauzát kísérő pszicho-szomatikus tünetek gyakorisága	18
3.7. A menopauzát kísérő pszicho-szomatikus tünetek közötti kapcsolatrendszer jellemezése	20
3.8. A menopauzát kísérő pszicho-szomatikus tünetek gyakoriságát befolyásoló tényezők	21
3.9. A reprodukciós öregedést kísérő testszerkezeti változások	24
3.10. A női nemi hormonok koncentrációja és a testzsírösszeg változókorú nőknél	35
3.11. A genetikai tényezők szerepének vizsgálata az öregedés folyamatában	41
<i>4. A kutatás új tudományos eredményeinek összefoglalása</i>	<i>49</i>
<i>5. Felhasznált irodalom</i>	<i>53</i>

## **1. A menopauzális átmenetet kísérő testszerkezeti változások vizsgálatainak jelentősége – a kutatás célkitűzései**

Demográfiai összetételét tekintve öregedő társadalmunkban a nők élettartamuk átlagosan közel egyharmadát a posztmenopauzális életkori szakaszukban élik le (Greendale és mtsai 1999, Hu és mtsai 1999, Atsma és mtsai 2006). A nők esetében az időskori testszerkezeti változásokat a menopauza körüli női nemi hormonok szintjében bekövetkező változások jelentős mértékben felerősítik. A menopauza körüli élettani és testszerkezeti változásoknak, a nők változókorát kísérő egyre kisebb mértékű fizikai aktivitásának együttesen az egészségi állapotot érintő komoly következményei is vannak (Svendsen és mtsai 1995, Bjorkelund és mtsai 1996, Riis és mtsai 1996, Guo és mtsai 1999, Ravn és mtsai 1999, Tóth és mtsai 2000, Douchi és mtsai 2002, Poehlman 2002, Hernandez és mtsai 2003, Sowers és mtsai 2007). A testszerkezeti változások közül legintenzívebbek a csontszerkezet, valamint a zsírfrakció mennyiségi és elrendeződésbeli változásai. Összességében ezek a testszerkezetet érintő változások növelik a csonttörések, ill. a kövérség és társbetegségei kialakulásának kockázatát.

Mindezek miatt fontos, hogy a menopauzális átmenet biológiai jellemzőiről, mint például a menopauzális átmenet normál terjedelméről, a reprodukciós öregedést kísérő testszerkezeti változások életkori és menopauzális státusz szerinti normáiról, a változókorat kísérő pszichoszomatikus tünetek gyakoriságáról, azok enyhítésének lehetőségeiről, kockázatairól, és mindezek hazai jellegzetességeiről, valamint a menopauzális átmenet hosszára, kezdetére és a pszicho-szomatikus tünetek gyakoriságára hatással lévő életmódbeli és szocio-ökonómiai tényezőkről elérhető információ álljon rendelkezésünkre.

A menopauza folyamatát hazánkban is, más európai országokhoz hasonlóan, a túl korai menopauza (ha 40 éves kor előtt szűnik meg a petefészkek hormontermelő aktivitása) kialakulása kapcsán vizsgálták és vizsgálják (Luborsky 2002): a túl korán kialakuló menopauza, az ivari hormonok túl korai csökkent szintje egyértelműen fokozza a nők morbiditási és mortalitási mutatói emelkedésének valószínűségét (Snowdon 1989, Cooper és Sandler 1998, 2000, Hu 1999, Jacobsen 2003, Bognár és mtsai 2004, Skrzypczak és Szwed 2005).

A reproduktív életszakasz jellemzői közül a menopauzákoron kívül a menarchekor, a menstruációs ciklusok hossza, rendszeressége és a menstruációs vérzések hossza, az első terhesség életkora, a terhességek száma, a szoptatási időszakok hossza, a menstruációs ciklusok rendszertelenné válásának életkora a perimenopauzális életszakasz kezdetén, a perimenopauzális életszakasz hossza és a hormontartalmú fogamzásgátló szerek szedése azok a tényezők, melyeket a reproduktív életszakasz jellemzésére leggyakrabban használnak az epidemiológiai vizsgálatok során.

Bár a fenti tényezők adott népességre vonatkozó jellemzőinek, a jellemzők népességek közötti különbségeinek leírására, illetve a jellemzők közötti kapcsolatrendszer feltárására a 70-es évektől számos vizsgálatot végeztek már, azonban az ismereteink még hiányosak a női reproduktív életszakasz jellemzői közötti összefüggésekre vonatkozóan, amely ismeretek az időskori betegségek kialakulásának megelőzését, későbbi életkorokra való kitolását megcélzó prevenciók kialakításához fontos információkat szolgáltathatnak. A testszerkezet mutatói, a menopauzális, az endokrin és a pszicho-szomatikus státusz közötti komplex kapcsolatrendszer legfontosabb tényezőjét külföldi vizsgálatok már feltárták, beazonosították, azonban számos kérdésre még nem kaptunk választ a nők menopauzális átmenetének testszerkezetet érintő változásaira vonatkozóan. Ráadásul a menopauzális testszerkezeti változások mutatóira, a testszerkezeti változásokat befolyásoló tényezők hazai jellemzőire vonatkozóan nem rendelkezünk semmiféle információval. Az OTKA/NKFI Hivatal által támogatott kutatásunk eredményei ezért hiánypótlónak tekinthetők, a leendő népegészségügyi prevenciók kidolgozásához reményeink szerint jelentős segítséget nyújthatnak.

### ***1.1. A menopauzális átmenet***

A természetes menopauza a menstruációs ciklus hirtelen vagy fokozatosan történő megszűnése a petefészkek aktivitásának csökkenése következtében (WHO 1994, Greendale és mtsai 1999). A menopauza a női reprodukciós életszakasz univerzális jellemzője, az iparilag fejlett országokban 50 éves körül következik be (Dratva és mtsai 2009).

A női reprodukciós életszakasz – napjainkra jellemző átlagos születéskor várható élettartammal szembeni viszonylag korai – vége és a menopauzához társuló számos egészségi kockázat együttesének az ember evolúciója során az életszakaszban való rögzülését számos elmélet magyarázza, amelyek két tényezőre építve értelmezik az emlősökhöz, de akár a főemlősökhöz viszonyítva is egyedinek tekinthető komplex élettani, anatómiai, viselkedésszerű változásokkal kísért folyamatot: (1) az idősödő emberelőd nők újabb gyermekvállalása és az újabb utódok gondozása kevésbé fokozhatta evolúciós sikerüket, mint az, hogy a posztreprodukciós életkori szakaszba lépett nők utódaik utódai, tehát unokáik gondozásába bekapcsolódva növelték utódaik és ezzel saját evolúciós eredményességüket (Shanley és Kirkwood 2001). (2) A női szaporító szervrendszer öregedésének mintegy másodlagos kísérőjelenségeként jelenhetett meg a menopauza: az életkor előrehaladtával, különösen 35 éves kor fölött a petesejtek „fogyása” felgyorsul, kb. 50 éves korra a két petefészkekben már születéskor jelenlévő oogóniumok száma, amelyekből megtermékenyíthető, ovulációra képes leendő petesejtek fejlődhetnek, nullára csökken, ezzel a petefészkek ivari hormon-termelése is fokozatosan leáll. Ennek természetesen szükséges feltétele volt az is, hogy a nő élettartama megközelítse az 50 évet („pleiotróp elmélet”, Bogin és Smith 1996, Sievert 2006, Obermeyer és Sievert 2007).

Bár ezekben az evolúciós elméletekben bemutatott biokulturális stratégiák együttesen magyarázhatják a menopauza kialakulását, mégis egyértelmű, hogy a menopauzát számos, a női szervezet általános egészségi állapotára is kedvezőtlen hatású anatómiai, élettani változása kíséri (Svendsen és mtsai 1995, Tóth és mtsai 2000, Poehlman 2002, Hernandez és mtsai 2003, Sowers és mtsai 2007). A menopauzális átmenet során a reprodukciós öregedési folyamatok mellett az általános öregedési folyamatoknak a női nemi hormonok termelődésében bekövetkező változásokra visszavezethető felgyorsulása figyelhető meg: jelentősen változik a testszerkezet számos mutatója, a női test élettani és biokémiai mutatói, az életmód és mindezen tényezők következtében az életminőség.

A menopauzális átmenet mindezen, az általános egészségi állapotot befolyásoló hatásain túl fontos, hogy hangsúlyozzuk, hogy a túl korán, ill. túl későn bekövetkező menopauzális átmenet további, az egészségi állapotot befolyásoló hatásai is egyértelműen igazolódtak: a túl korai menopauzális átmenet az osteoporózis, a keringési, ill. idegrendszer számos megbetegedése kialakulásának kockázatát fokozza, míg a túl késői menopauzális átmenetet a mell- és méhdaganatok egyik fontos kockázati tényezőjeként azonosították.

A kutatás terepi munkálatai során egyértelművé vált számunkra, hogy a magyar nők a menopauzális átmenet tényezőire, azok átlagos és átlagostól eltérő értékeire, jellemzőire vonatkozóan csak minimális ismerettel rendelkeznek. Ez a mértékű tájékozatlanság nemcsak azért okozhat komoly népegészségügyi problémát hazánkban, mert a közvetlenül a menopauzális átmenet előtt álló, illetve a menopauzális átmenetet éppen megélő nők szorongási szintje nagyon magas, hogy vajon náluk a menopauzális átmenet mikor és milyen jellemzőkkel kezdődik majd, illetve vajon az általuk átélt tünetek, testi változások még a normálisnak tekinthető tartományba sorolhatók-e, hanem azért is, mert a nők jelentős része csak nagyon későn fordul szakorvoshoz változókoros panaszával, kóros elváltozásaival. Bízunk benne, hogy eredményeinket nemcsak tudományos fórumokon mutathatjuk be, ahogy tettük eddig is, hanem eredményeink egy mindenki számára érthető összefoglalása a magyar nők jelentős részéhez eljuthat tanszéki honlapunk, illetve a szerkesztés alatt álló információs füzetünk és monografikus kiadványunk segítségével.

## 1.2. Vizsgálati célkitűzések

A hazai menopauza vizsgálatok száma nagyon kevés és zömében nem reprezentatív mintákon, hanem a nőgyógyászati, ill. menopauza klinikák, centrumok betegei mintájának vizsgálatain alapultak (Garai és mtsai 2004). Mindez indokolta egészséges nők reprezentatív mintájára kiterjedő menopauza vizsgálatunk indítását 2011-ben.

A kutatás során fő *célkitűzéseink* között szerepelt, hogy legalább 2500 35 évestől idősebb, a korosztályuk szocio-ökonómiai rétegződését reprezentáló nő vizsgálatával

(1) a menopauza folyamatának legfontosabb hazai antropológiai jellemzőit felmérjük a természetes menopauzák variációjának és a nők életének menopauza néven összefoglalt átmenti életkori periódusa hosszának becslésére;

(2) a nők reprodukciós és menstruációs történetének mutatói, jellemzői (menarchekor, menstruációs ciklusok és vérzések átlagos hossza, hormontartalmú fogamzásgátlók szedése, terhességek száma, szoptatás, menstruációs ciklus rendszertelenné válásának kora) és a menopauzák közötti kapcsolatrendszeret jellemezzük;

(3) az életmód tényezői, ill. a szocio-ökonómiai státusz és a reprodukciós történet mutatói, jellemzői közötti kapcsolatrendszeret jellemezzük a magyar nők körében,

(4) hogy mindezzel a túl korai, ill. késői menopauza kialakulását elősegítő kockázati tényezőket beazonosítsuk a menopauza folyamatának különböző stádiumaiban lévő nők tápláltsági és egészségi állapotának, életük szocio-ökonómiai tényezőinek és életmódjuk jellemzőinek elemzésével;

(5) a nők változókori legjelentősebb testszerkezeti változásai közül beazonosítsuk;

(6) a női nemi hormonok nyálbeli koncentrációja és a test zsírosságának mutatói közötti kapcsolatrendszeret pontosabban megismerhessük;

(7) a genetikai tényezők szerepének az öregedés folyamatában betöltött szerepét elemezzük a menopauzális átmeneti időszakban;

(8) hogy mindezekkel a középkorú nők egészséges életét elősegítendő közegészségügyi programokhoz szolgáltatathassunk információt.

Vizsgálati célkitűzéseink megvalósításához a vizsgált személyek

- reprodukciós és menstruációs történetének mutatóira kérdőíves formában gyűjtöttünk adatokat a személyes interjúk során,
- menopauzális státuszát a menstruációs történetük, és egy alminta esetében a női nemi hormonok koncentrációja alapján meghatároztuk,
- nemi hormonok szintjei alapján az endokrin státusz-becslését is elvégeztük,
- MAP1LC3 és CDC42 gének expressziós szintjét becsültük egy alminta esetében,
- testösszetételének négy komponensét (csont-, izom-, zsír- és zsigerfrakciókat) becsültük,
- csontszerkezetét, illetve a csontszerkezeti mutatók alapján náluk az osteoporózis és csonttörés kialakulásának kockázatát ultrahangos oszteométerrel végzett vizsgálatok segítségével becsültük,
- tápláltsági állapot, illetve abdominális kövérség kategóriába való besorolását végeztük el,
- morfológiai testalkatát a Heath–Carter - féle szomatotípussal jellemeztük.
- Továbbá a vizsgálatokon részvett nők általános egészségi állapotára és pszichoszomatikus státusára, életmódjára: habituális fizikai aktivitásuk és táplálkozásuk szokásaira, valamint szocio-ökonómiai háttérük tényezőire, szubjektív jólétükre vonatkozóan kérdőíves módszerrel gyűjtöttünk adatokat.

## 2. Vizsgált személyek és alkalmazott módszerek

### 2.1. A vizsgált személyek

A kutatási időszak során az antropometriai, testösszetételi és csontszerkezeti vizsgálatokat a munkatervben szereplő mintagyűjtési elveknek megfelelően befejeztük. A vizsgált minta életkori, település nagyság szerinti megoszlása a KSH demográfiai jelentése alapján került meghatározásra (KSH 2009). A vizsgált személyeket szóban a vizsgálat céljairól, módszereiről előzetesen tájékoztattuk, írásos hozzájárulásukat kértük a vizsgálatban való részvételükhöz.

A kutatás kezdeti szakaszában a használni kívánt vizsgáló módszerek, kérdőívek, mintagyűjtő eljárások validálása céljából végzett ún. elővizsgálat (pilot study) keretében Tokaj-hegylán (Tokaj, Prügy, Csobaj, Tarcál, Rakamaz), ill. Tolna és Bács-Kiskun megyében (Bonyhád, Komló, Pécs, Mohács, Baja, Szekszárd) 40–65 éves nők egy random módon választott 200 fős mintájának testszerkezeti vizsgálatát végeztük el, valamint adatokat gyűjtöttünk a szocio-ökonómiai háttérük, életmódjuk, egészségi állapotuk, reprodukciós és menstruációs történetük mutatóira vonatkozóan.

Az elővizsgálatot követően, a tényleges vizsgálatok kezdetétől összesen 2941 35–85 éves nő testszerkezeti vizsgálatát végeztük el (1. táblázat). A testszerkezeti vizsgálatokat és a nyálminták gyűjtését a következő településeken végeztük: Bács-Kiskun megye: Kecskemét, Kalocsa; Baranya megye: Pécs, Komló; Békés megye: Gyomaendrőd, Békés, Békéscsaba, Újkígyós; Borsod-Abaúj-Zemplén megye: Sárospatak, Tolcsva, Szerencs, Abaújszántó, Encs, Mezőkövesd; Budapest; Győr-Moson-Sopron megye: Győr, Sopron, Kapuvár; Hajdú-Bihar megye: Debrecen, Püspökladány, Balmazújváros, Hajdúszoboszló; Jász-Nagykun-Szolnok megye: Jászberény, Mezőtúr, Szolnok, Tiszaszőlős, Karcag, Tiszafüred; Komárom-Esztergom megye: Komárom, Tatabánya, Tata, Környe, Kisbér, Bábolna; Nógrád: Balassagyarmat, Salgótarján; Pest megye: Gödöllő, Tura, Vác, Erdőkertes; Somogy megye: Csurgó, Kaposvár; Szabolcs-Szatmár-Bereg megye: Nyíregyháza; Tolna megye: Paks, Bonyhád; Vas megye: Kőszeg, Szombathely, Sárvár, Nagysimonyi, Celldömölk; Veszprém megye: Veszprém, Ajka, Pápa; Zala megye: Zalaegerszeg, Nagykanizsa.

A testszerkezeti vizsgálatokat a menopauzákort feltételezhetően befolyásoló tényezőkre vonatkozó kérdőíves adatgyűjtéssel egészítettük ki. Adatokat gyűjtöttünk a nők menstruációs és reprodukciós történetéről, szocio-ökonómiai háttéréről, életmódjuk (habituális fizikai aktivitásuk, táplálkozásuk) tényezőiről, általános egészségi állapotukról és szubjektív jóllétükről. A vizsgálatok során gyűjtött testszerkezeti adatok, illetve a személyes interjúk során a kérdőívek segítségével gyűjtött adatok karakterfelismerő szoftverrel történő beolvasása megtörtént. Az ankét módszerrel gyűjtött adatok kiegészítése, hiányos adatok pótlása is megtörtént. A vizsgálati adatok adatbázisba történő rendezését, valamint az adatok statisztikai feldolgozásra való előkészítését is elvégeztük.

1. táblázat. A vizsgált minta születési kohorsz szerinti megoszlása.

Születési kohorsz	n (fő)	%
1920-as évek	456	15,5
1930-as évek	559	19,0
1940-es évek	406	13,8
1950-es évek	506	17,2
1960-as évek	385	13,1
1970-es évek	362	12,3
1980-as évek	267	9,1
Együtt	2941	100,0

## 2.2. Az alkalmazott módszerek

Az *antropometriai vizsgálatok* sztenderd módon és sztenderd műszerekkel történtek (Martin és Saller 1957, Weiner és Lourie 1981). A testösszetevő komponensek mennyiségének becslése bőrelenállás mérésén alapuló BIA NutriGuard M műszerrel (zsírtömeg, sovány testtömeg, teljes víztömeg), illetve a Drinkwater–Ross-féle négykomponensű módszer (csonttömeg) segítségével történt. A csontozat általános állapotát, szerkezetét a DTU-one ultrahangos oszteométerrel vizsgáltuk, amely a sarokcsonton áthaladó ultrahang sebességét (SOS: speed of sound), illetve az ultrahangnak a sarokcsont felszínéről történő visszaverődés következtében kialakuló csillapulás (BUA: broadband ultrasound attenuation) mértékét méri.

Az antropometriai vizsgálatot követően a nők egy véletlenszerűen választott almintájában (n: 197 fő) a vizsgált személyektől *nyálmintát gyűjtöttünk* a női nemi hormonok (ösztrogén és progeszteron) nyálbeli szintjének becslésére, és az autofágiás aktivitási szint becslésére a MAP1LC3B gén, ill. a sejtek általános öregedési folyamatait befolyásoló CDC42 gén expressziós terméke nyálbeli koncentrációjának meghatározásához. Az alminta kijelölésekor a vizsgált nők életkora, reprodukciós történet alapján becsült menopauzális státusza és lakóhelye jelentette a főbb szempontokat. Csak olyan nőket kértünk fel a nyálminták gyűjtésére, akik a vizsgálatot megelőző egy év során nem használtak hormontartalmú fogamzásgátló szereket.

A *nyálminták ösztrogén (17beta-ösztadiol) és progeszteron szintjének vizsgálatát* ELISA kitek (IBL GmbH) segítségével végeztük el 2014 tavaszán. Célunk azon túl, hogy a vizsgált nemi hormonok koncentrációját a vizsgált nők csoportjában jellemezzük, az is volt, hogy a menstruációs ciklusok jellemzői és a női nemi hormonok koncentrációja alapján történő menopauzális státusz becslés eredményeit összehasonlíthassuk.

A vizsgálatba bevont nők nyálmintáinak elemzéséhez négy ismert menopauzális státuszú nőt (egy 23 és egy 40,0 éves premenopauzális státuszú, egy 52,5 éves perimenopauzális státuszú és egy 67,0 éves posztmenopauzális státuszú nőt) jelöltünk ki kontroll személyeknek, akiknél 35 napon keresztül 3 naponta történt a nyálminták gyűjtése a két női nemi hormon nyálbeli koncentrációja vizsgált időszakra kiterjedő változásának vizsgálatára.

Az almintában szereplő nőket *menopauzális státusz szerinti alcsoportokba* soroltuk (1) a négy nő esetében mért ösztrogén és progeszteron hormonok nyálbeli koncentrációinak együttes ciklusbeli változása, illetve az ELISA kitek gyártója által a különböző menopauzális státuszú nők csoportjaira meghatározott hormonszintek együttes figyelembevételével, és (2) a menstruációs ciklusok jellemzői (ciklusok rendszeressége, az utolsó menstruációs ciklus időpontja) alapján is.

A menstruációs történet alapján kialakított menopauzális státusz alcsoportok:

- *Premenopauzális státusz:* menstruáció volt a vizsgálatot megelőző három hónapban, a korábbiaknak megfelelő rendszerességgel.
- *Korai perimenopauzális státusz:* menstruáció volt a vizsgálatot megelőző három hónapban, de a vizsgálatot megelőző 12 hónapban már rendszeressége megváltozott.
- *Késői perimenopauzális státusz:* menstruáció volt a vizsgálatot megelőző 12 hónapban, de a vizsgálatot megelőző három hónapban már nem volt.
- *Posztmenopauzális státusz:* a vizsgálatot megelőző 12 hónapban már nem volt menstruáció.

A nemi hormonok koncentrációi és menstruációs ciklus jellemzői alapján történő menopauzális státusz szerinti besorolás a premenopauzális státuszú nők alcsoportjai esetében nagyon szoros, 87%-os egyezőséget, míg a posztmenopauzális státuszúak esetében ettől kisebb, de még mindig szoros, 60%-os egyezőséget mutatott, azonban a perimenopauzális státuszúak esetében a két módszer szerint elvégzett besorolás csak az esetek 40%-ban felelt meg egymásnak.

Mindezek miatt vizsgálatai eredményeink is megerősítik azt a korábban mások által is leírt megfigyelést (Burger és mtsai 2001, Dennerstein és mtsai 2002, Freeman és mtsai 2004), hogy a nemi hormonok szintjének ingadozása a menopauzális átmenet korának kezdetén bizonytalanná teszi a pusztán csak a nemi hormonok koncentrációi alapján történő menopauzális státuszbecslést, a menstruációs ciklus jellemzői alapján történő, lényegesen egyszerűbb, könnyebben és olcsóbban kivitelezhető módszer státuszbecsléséhez képest.

A *genetikai tényezők szerepét az öregedés folyamatában* az autofágia egyik biomarkere, a MAP1LC3 faktor és az általános öregedési folyamatokat befolyásoló CDC42 faktor teljes RNS-ének nyálbéli koncentrációjának meghatározásával (150 fős almintán) becsültük. A nyálból történő RNS-izolálási, ill. -tisztítási eljárást optimalizáltuk a megfelelő minőségű és mennyiségű RNS, ill. a minél kisebb koncentrációban jelen lévő DNS-szennyezés együttes elérésének érdekében. Tapasztalataink szerint ezzel az új izolálási sorral a feldolgozott minták kb. 60%-ából nyerhető megfelelő integritású és megfelelő koncentrációjú RNS oldat, ami a DNS-tisztításnak köszönhetően már csak minimális DNS szennyezést tartalmaz.

Az autofágiás aktivitási szinttel kapcsolatban lévő expressziós géntermékek mennyiségi vizsgálatának optimalizálásakor igazolódott, hogy az átíró reverz transzkriptáz enzimet nem tartalmazó kontroll minták valóban nem tartalmaztak DNS-t az átírás után, így az RNS oldatokat egyértelmű, hogy a real time PCR-es mérés előtt sikerült a DNS-től megtisztítanunk. A cDNS átírását a Qiagen QuantiTect Reverse Transcript kit utasításainak megfelelően végeztük el a kittel azoknál az RNS izoláció során nyert RNS mintáknál, amelyek RNS koncentrációja és integritása is megfelelő volt. Az így nyert teljes almintá cDNS-ének felhasználásával történő valós idejű kvantitatív PCR-el történő relatív génexpressziós vizsgálatok kivitelezése előtt egy 15 fős almintán teszteltük a génexpressziós vizsgálatban majd háztartási géneként szereplő GAPDH gén mennyiségi vizsgálatát ABI 7300 Real Time PCR műszeren. A végleges izolálási eljárás e tesztelés során is sokkal jobb hatásfokúnak bizonyult, mint az optimalizálás előtti változat.

Az autofágiás aktivitási szint vizsgálatához referenciagénként használható gének közül az öregedés és az autofágiás aktivitás molekuláris biológiai vizsgálatai legfrissebb szakirodalmának összehasonlító elemzése alapján három gént tudunk vizsgálatainkhoz kiválasztani, a B2M, TBP és HPRT1 géneket. Mindezek alapján 2014 szeptemberében megkezdtük az RNS koncentráció és integritás alapján cDNS átírásra majd mennyiségi génexpressziós vizsgálatokra alkalmasnak ítélt almintán a valós idejű kvantitatív PCR-es vizsgálatokat a GAPDH háztartási gén és a három referenciagén mellett az autofágiás aktivitási szint szabályozásában részvevő MAP1LC3B gén és a sejtek általános öregedési folyamatait befolyásoló CDC42 gén expressziójának mennyiségi meghatározását.

A *statisztikai elemzéseket* az SPSS v. 20 programcsomag segítségével végeztük el, hipotéziseinket 5%-o szignifikancia szinten teszteltük. Az alcsoportok vizsgált mutatóiban lévő különbségek szignifikancia szintjeit a vizsgált folyamatos változók normál eloszlása esetén t-próbával és variancia-analízissel, a változók nem normál eloszlása esetén a nem parametrikus a Mann–Whitney ill. Kruskal–Wallis tesztekkel becsültük. Diszkrét eloszlású változók esetében a homogenitást  $\chi^2$ -próbával, illetve az alcsoportok esetenkénti kis létszáma miatt a Fisher-féle egzakt próba segítségével teszteltük. A reprodukciós élet és a testszerkezet mutatói valamint az életmód tényezői közötti komplex kapcsolatrendszer jellemzéséhez elemzéseink során a Cox-féle proporcionális kockázat-elemzés módszerét használtuk (Sy és Taylor 2000). Minden esetben először egytényezős (Kaplan–Meier-féle) elemzést végeztünk el a vizsgált változóval feltételezetten kapcsolatban álló tényezőkkel, és azokkal a mutatókkal dolgoztunk tovább a többtényezős kockázat-elemzésekben, amelyek az egytényezős elemzések során szignifikáns kapcsolatot mutattak az elemzésekben vizsgált változóval. A vizsgált testszerkezeti mutatók centilis-mintázatait az lmsChartMaker Pro 2.3 programmal (Cole és Green 1992, Cole és Pan 2004) becsültük.

### 3. Vizsgálati eredmények és értékelésük

#### 3.1. A menopauzaker és a nők átmenti életkori periódusának hazai jellemzői

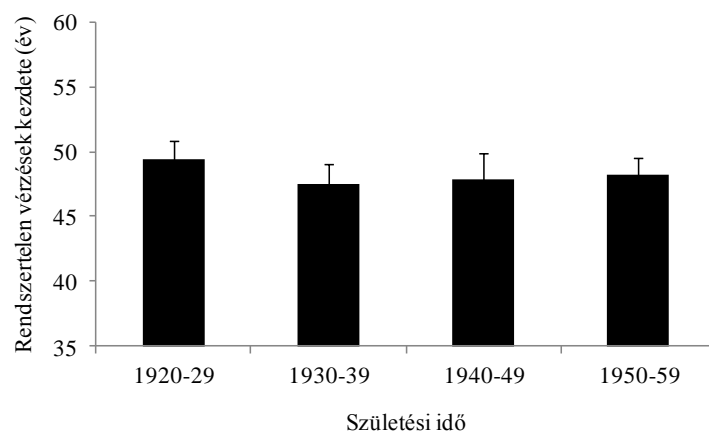
A nők reprodukciós életének végét jelölő menopauzaker a vizsgált intervallumban lényegesen nem változott, átlaga 51,35 év (SE=0,20 év), míg mediánja 51,59 év (95% konfidencia intervallum: 50,78–52,40 év) volt az 1920-as évektől 1950-as évekig született nők körében (1. ábra).



1. ábra: A vizsgált nők menopauzaker (átlag+SE; ANOVA:  $p=0,545$ ).

A menopauzakerhoz hasonlóan a menstruációs ciklusok rendszertelenné válásának kora sem mutatott szekuláris változást (2. ábra), átlag értéke 48,30 év (SE=0,78 év), míg mediánértéke 48,38 év (95%-os konfidencia intervallum: 47,58–49,17 év) volt, ami azt jelenti, hogy kb. 3 évvel a menopauzaker előtt jelentkezik a magyar nők körében a menstruációs vérzés rendszertelenné válása a változókor kezdetén.

A vizsgált nők menarchekorának szekuláris változását elemezve megállapítható, hogy a menarchekor (3. ábra) az 1920-as években születettek 14,0 éves átlagáról az 1970-es években születettek 12,7 éves átlagáig fokozatosan csökkent, majd nem változott hazánkban. A menopauza-vizsgálatunk során retrospektív módon gyűjtött adatokból, illetve a más vizsgálatok során az első menstruáció bekövetkeztére vonatkozóan status quo módszerrel gyűjtött adatokból becsült menarchekorok statisztikai mutatói nagyon jó egyezést mutatnak, a menarchekor stabilizálódását az elmúlt évtizedekben az országos növekedésvizsgálatok során gyűjtött adatok alapján becsült menarchekor becslések is megerősítik.

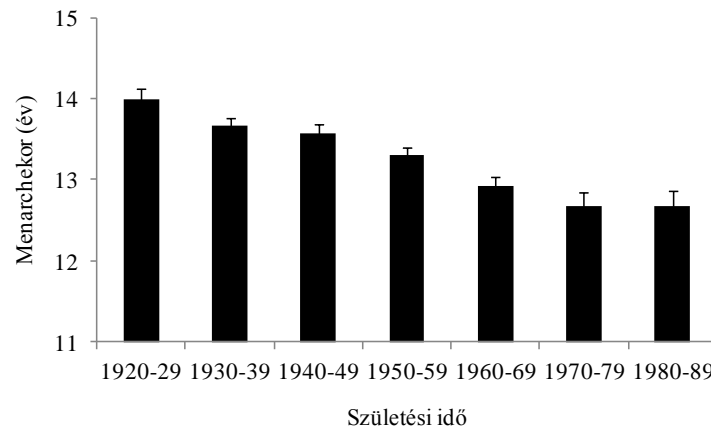


2. ábra: A menstruációs ciklus rendszertelenné válásának kora (átlag+SE; ANOVA:  $p=0,852$ ) változókorban.

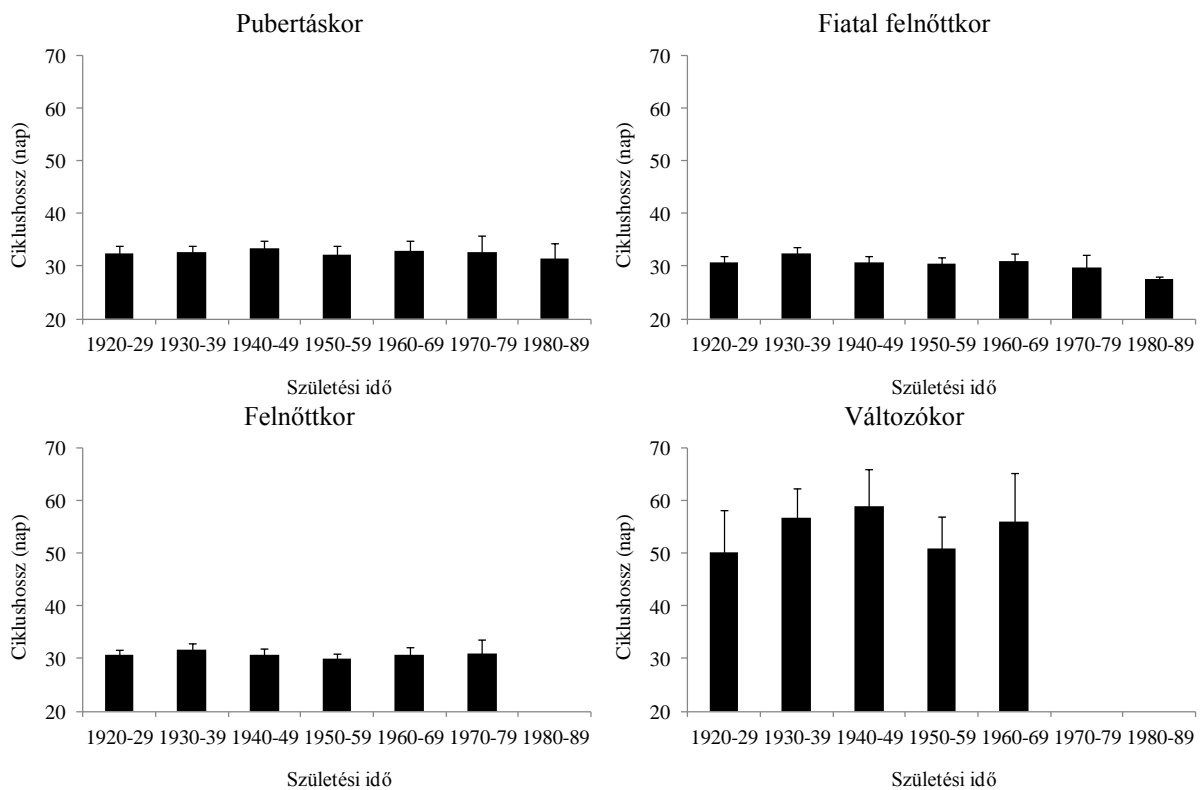


Az 1920-as évektől az 1950-as évekig született nők reprodukciós korának kezdetét és végét kijelölő, menstruációs vérzések kezdetét, rendszertelenné válását és végét jelölő életkorok statisztikai paramétereit együttesen értékelve megállapítható, hogy az elmúlt évszázadban a nők reprodukciós életkori szakasza átlagosan 2 évvel meghosszabbodott a vizsgált 40 év során, amit a reprodukciós élet kezdetének, a menarchekornak egyre korábbi életkorra tolódása és a menopauzákor jelentős változásának hiánya eredményezett.

A vizsgált nők menstruációs történetét elemezve megállapítható, hogy a menstruációs ciklus hossza pubertáskori kezdetétől (átlagosan 31–32 nap) a menopauzális átmeneti korig nem változik lényegesen (átlag±SE értékek – pubertáskorban: 32,79±0,65 nap, fiatal felnőttkorban: 31,00±0,55 nap, felnőttkorban: 30,80±0,56 nap), míg a menopauzális átmeneti időszakban a ciklus hossza és a hossz variációja is lényegesen megnő (átlag±SE: 54,03±3,07 nap). A menstruációs ciklusok hosszának szekuláris trendjét a vizsgált intervallumban nem tudtuk kimutatni (4. ábra).

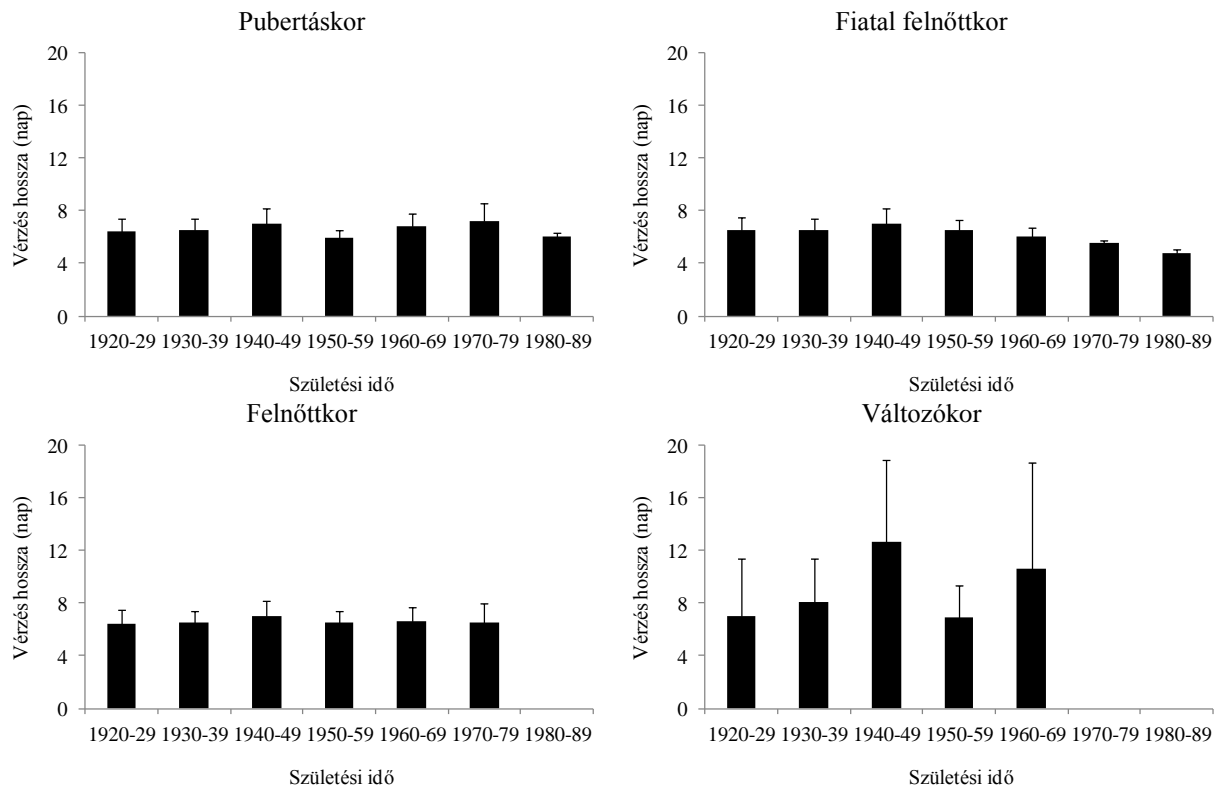


3. ábra: A menarchekor (átlag+SE) szekuláris változása (ANOVA:  $p < 0,001$ ).



4. ábra: A menstruációs ciklus hossza (átlag+SE, nap) a vizsgált születési kohorszokban (ANOVA – pubertáskor:  $p = 0,973$ , fiatal felnőttkor:  $p = 0,614$ , felnőttkor:  $p = 0,732$ , klimaktérium:  $p = 0,759$ ).

A menstruációs vérzések hossza hasonlóan stabil a perimenopauzális életkorig, átlagosan 6–7 nap hosszúságú (átlag±SE értékek – pubertáskorban: 6,55±0,39 nap, fiatal felnőttkorban: 6,42±0,37 nap, felnőttkorban: 6,62±0,41 nap), azonban a menopauzális átmeneti életkorban a vérzések időtartama is megnövekszik (amit ezúttal is a variációs terjedelmének növekedése kísér) átlagosan 7–12 napra (átlag±SE: 8,81±1,71 nap). Szekuláris változás a menstruációs vérzések hosszában sem mutatható ki a vizsgált intervallum során (5. ábra).



5. ábra: A menstruációs vérzés hossza (átlag±SE, nap) a vizsgált születési kohorszokban (ANOVA – pubertáskor:  $p=0,891$ , fiatal felnőttkor:  $p=0,712$ , felnőttkor:  $p=0,628$ , klimaktérium:  $p=0,439$ ).

### 3.2. A reprodukciós és menstruációs történet jellemzői közötti kapcsolatrendszer elemzése

A reprodukciós élet mutatói és a menopauzákori, a változókoros kövérség és zsíreloszlás közötti komplex kapcsolatrendszer jellemzéséhez elemzéseink során a Cox-féle proporcionalis kockázat-elemzés módszerét használtuk (a táblázatokban feltüntetett kockázati arányok mindig a vizsgált tényező referencia kategóriájához viszonyított kockázatok jelentenek, egytől nagyobb érték az esemény bekövetkezte valószínűségének növekedését, az egytől kisebb érték pedig bekövetkezte valószínűségének csökkenését mutatja; Sy és Taylor 2000). Első lépésben egytényezős (Kaplan–Meier-féle) elemzést végeztünk, és azokkal a mutatókkal dolgoztunk tovább a többtényezős kockázat-elemzésekben, amelyek az egytényezős elemzések során szignifikáns kapcsolatot mutattak az elemzésekben bekövetkeztük kockázatának becslésekor a függő változóként szereplő mutatókkal.

A változókoros kövérség jellemzésére a zsírtömeg abszolút értékét és a testtömeg-index felnőttek körében a nemzetközi gyakorlatban használt kritikus értékek (WHO 1995) alapján meghatározott tápláltsági állapot kategóriákat használtuk (nem kövér és kövér kategóriákba történő besorolással). A testzsír-eloszlás kategóriákba történő besorolást a nemzetközi gyakorlatban bevált, a csípőkerületből és derékkerületből szerkesztett ún. WHR (waist-to-hip ratio) index felnőtt nőkre ajánlott határértéke alapján ( $WHR > 0,85$ : abdominális kövérség, WHO 1999) végeztük.

A reprodukciós élet mutatói közül a terhességek száma, a perimenopauzális életkorra jellemző menstruációs ciklusok hossza, illetve a születési kohorsz mutatott jelentős kapcsolatot a menopauzakkal az ún. túlélési analízis Kaplan–Meier-féle eljárása során, amikor az egyes tényezőknek a menopauzakra gyakorolt hatását teszteltük egymástól függetlenül (2. táblázat). A reprodukciós élet további mutatói, úgy mint a menarchekor, a menstruációs ciklus hossza (kivéve a menopauzális életszakaszt), a menstruációs vérzés hossza, ill. a szoptatás egyike sem mutatott jelentős kapcsolatot a menopauzakkal.

A többtényezős Cox-féle proporcionális kockázat-elemzés során az egytényezős elemzésekkel kimutatott, fentiekben leírt összefüggéseket igazoltuk a menopauza és a reprodukciós élet további paramétereit között (az elemzéseket ebben az esetben a születési kohorszra korrigálva végeztük), nevezetesen a hormontartalmú fogamzásgátlók valaha is történt használata 48%-al csökkentette a korai menopauza kialakulásának kockázatát, míg a relatíve rövid 87%-al, az átlagos hosszúságú perimenopauzális menstruációs ciklus hossz pedig 77%-al növelte a relatíve hosszú ciklusú nőkhöz képest a korai menopauza kialakulásának kockázatát. A terhességek számának növekedésével a korai menopauza kockázata az elemzés alapján egyre kisebb (3. táblázat).

2. táblázat. A vizsgált tényezők és a menopauza közötti kapcsolat egyváltozós túlélési analízisének (Kaplan–Meier-féle teszt) szignifikancia szintjei (p, szignifikáns értékek vastagon, dőlve szedettek; df: szabadsági fok).

Kockázati becsülő tényező	$\chi^2$	df	p
Hormontartalmú fogamzásgátlók szedése	4,370	1	<b>0,037</b>
Ciklus hossza - pubertáskor	0,079	2	0,961
- fiatal felnőttkor	1,733	2	0,420
- felnőttkor	2,803	2	0,246
- klimaktérium	4,358	2	<b>0,016</b>
Vérzés hossza - pubertáskor	3,334	2	0,189
- fiatal felnőttkor	4,604	2	0,100
- felnőttkor	4,692	2	0,096
- klimaktérium	0,822	2	0,663
Terhességek száma	5,070	4	<b>0,028</b>
Menarchekor	0,471	2	0,790
Szoptatás	0,023	1	0,879
Születési kohorsz	49,828	4	<b>&lt;0,001</b>

3. táblázat. A menopauza bekövetkeztének kockázati arányai (HR: hazard ratio) a reprodukciós élet mutatói függvényében (születési kohorszra korrigált elemzés, 95%CI: 95%-os konfidencia intervallum, \*: referencia kategória; p=0,019, omnibusz teszt).

Reprodukciós élet mutatói		HR	95% CI	
Hormontartalmú fogamzásgátlók szedése	Nem*	1,000	1,000	–
	Igen	0,522	0,271	1,005
Ciklus hossza a klimaktériumban	Relatíve rövid	1,868	0,771	4,525
	Átlagos hosszúságú	1,767	1,009	3,097
	Relatíve hosszú*	1,000	1,000	–
Terhességek száma	0*	1,000	1,000	–
	1	0,868	0,219	2,038
	2	0,702	0,298	2,161
	3	0,661	0,187	1,971
	4+	0,697	0,273	2,156

### 3.3. A perimenopauzális kövérség kialakulásának kockázata és a reprodukciós élet mutatói

A menstruációs ciklus és a menstruációs vérzés hossza a menopauzális átmenet korában, a menarchekor, a változókor körül a menstruációs ciklus rendszertelenné válásának életkora, a menopauzális státusz és a születési kohorsz mutatott szignifikáns kapcsolatot a perimenopauzális kövérség kockázatával az egy- és a többtenyezős kockázat-elemzések során (3–4. táblázat). A relatíve késői menarchekor, a normál hosszúságú perimenopauzális menstruációs ciklus- és vérzéshossz, a korai rendszertelen menstruációs ciklus és a posztmenopauzális státusz növelte a menopauzális átmeneti életkorban a kövérség kockázatát.

4. táblázat. A vizsgált tényezők és a perimenopauzális kövérség közötti kapcsolat egyváltozós túlélési analízisének (Kaplan–Meier-féle teszt) szignifikancia szintjei (p, szignifikáns értékek vastagon, dölve szedettek; df: szabadsági fok).

Kockázati becslő tényező	$\chi^2$	df	p
Hormontartalmú fogamzásgátlók szedése	0,284	1	0,594
Ciklus hossza - pubertáskor	1,128	2	0,569
- fiatal felnőttkor	0,168	2	0,919
- felnőttkor	0,222	2	0,895
- klimaktérium	5,034	2	<b>0,041</b>
Vérzés hossza - pubertáskor	0,492	2	0,782
- fiatal felnőttkor	0,092	2	0,955
- felnőttkor	0,012	2	0,994
- klimaktérium	4,874	2	0,087
Terhességek száma	3,732	3	0,292
Menarchekor	7,015	2	<b>0,030</b>
Szoptatás	2,140	1	0,143
Születési kohorsz	35,398	4	<b>&lt;0,001</b>
Ciklus rendszertelensége	4,788	1	<b>0,029</b>
Menopauzális státusz	15,977	3	<b>0,001</b>
Menopauzázak	2,394	2	0,302

5. táblázat. A perimenopauzális kövérség bekövetkeztének kockázati arányai (HR: hazard ratio) a reprodukciós élet vizsgált mutatói függvényében (születési kohorszra korrigált elemzés, 95%CI: 95%-os konfidencia intervallum, \*: referencia kategória; p=0,020, omnibusz teszt).

Reprodukciós élet mutatói	HR	95% CI
Menarchekor		
Relatív korai	0,694	0,285
Normál	0,492	0,279
Relatív késői*	1,000	1,000
Ciklus hossza a klimaktériumban		
Relatív rövid	0,790	0,361
Átlagos hosszúságú	1,000	1,000
Relatív hosszú*	0,640	0,334
Vérzés hossza a klimaktériumban		
Relatív rövid	0,335	0,134
Átlagos hosszúságú	1,000	1,000
Relatív hosszú*	0,890	0,461
Rendszertelen ciklus		
Nem	0,926	0,205
Igen*	1,000	1,000
Menopauzális státusz		
Premenopauzális	0,398	0,117
Korai perimenopauzális	0,162	0,011
Késői perimenopauzális	0,422	0,052
Posztmenopauzális*	1,000	1,000

### 3.4. A perimenopauzális testzsír-eloszlás és a reprodukciós élet mutatói

A reprodukció élet mutatói közül a hormontartalmú fogamzásgátlók szedése, a menstruációs ciklus rendszertelensége, a menopauzális státusz, a menopauzator (és ezúttal is a születési kohorsz) mutatott statisztikailag igazolható kapcsolatot a változókori nők testzsírjának eloszlásával, nevezetesen a hormontartalmú fogamzásgátlók szedése, a rendszeres menstruáció (relatív késői rendszertelenné válása), a pre- és perimenopauzális státuszok és a relatív késői menopauzator elemzésünk szerint nagy valószínűséggel csökkent a abdominális kövérség változókori kialakulásának kockázatát (6–7. táblázat).

6. táblázat. A vizsgált tényezők és a perimenopauzális abdominális kövérség közötti kapcsolat egyváltozós túlélési analízisének (Kaplan–Meier-féle teszt) szignifikancia szintjei (p, szignifikáns értékek vastagon, dölve szedettek; df: szabadsági fok).

Kockázati becslő tényező	$\chi^2$	df	p
Hormontartalmú fogamzásgátlók szedése	14,545	1	<b>&lt;0,001</b>
Ciklus hossza - pubertáskor	2,641	2	0,308
- fiatal felnőttkor	0,819	2	0,664
- felnőttkor	1,207	2	0,547
- klimaktérium	2,190	2	0,335
Vérzés hossza - pubertáskor	1,323	2	0,516
- fiatal felnőttkor	1,633	2	0,442
- felnőttkor	2,289	2	0,318
- klimaktérium	1,463	2	0,481
Terhességek száma	2,812	3	0,422
Menarchekor	0,470	2	0,790
Szoptatás	0,244	1	0,621
Születési kohorsz	33,753	4	<b>&lt;0,001</b>
Ciklus rendszertelensége	29,702	1	<b>&lt;0,001</b>
Menopauzális státusz	20,688	3	<b>&lt;0,001</b>
Menopauzator	1,862	2	<b>0,039</b>

7. táblázat. A perimenopauzális abdominális kövérség bekövetkeztenek kockázati arányai (HR: hazard ratio) a reprodukciós élet vizsgált mutatói függvényében (születési kohorszra korrigált elemzés, 95%CI: 95%-os konfidencia intervallum, \*: referencia kategória; p=0,048, omnibusz teszt).

Reprodukciós élet mutatói	HR	95% CI
Hormontartalmú fogamzásgátlók szedése		
Nem	1,084	0,888
Igen*	1,000	1,000
Rendszertelen ciklus		
Nem	1,162	0,748
Igen*	1,000	1,000
Menopauzális státusz		
Premenopauzális	0,674	0,493
Korai perimenopauzális	0,605	0,441
Késői perimenopauzális	0,611	0,335
Posztmenopauzális*	1,000	1,000
Menopauzator		
Relative korai	1,233	0,911
Normál	1,142	0,925
Relative késői*	1,000	1,000

A nők reprodukciós életének mutatói közötti, illetve a reprodukciós mutatók és a változókori kövérség, zsíreloszlás közötti összefüggésrendszer kapcsán a szakirodalomban meglehetősen

ellentmondásos eredményeket találhatunk. Vizsgálati eredményeink ezek közül a következő kapcsolatokat, illetve azok hiányát tudta megerősíteni a reproduktív élet mutatói között:

- a reproduktív élet kezdetét jelző menarchekor és a végét jelentő menopauzaker között nincs szignifikáns kapcsolat (van Noord és mtsai 1997, Brambilla és McKinlay 1989, McKinlay 1996);

- a hosszabb menstruációs ciklus későbbi menopauza valószínűségét növeli (Wallace és mtsai 1978, den Tonkelaar és mtsai 1998, Johannes és Crawford 1999, Lisabeth és mtsai 2004, Whelan 1990, Harlow és Signorello 2000, Weinstein és mtsai 2003, Kaczmarek 2007);

- hormontartalmú fogamzásgátló szerek korábbi használata szintén a menopauza későbbi megjelenését valószínűsíti (Stanford és mtsai 1987, Gold és mtsai 2001, de Vries és mtsai 2001, Kaczmarek 2007);

- a terhességek számával nő a valószínűsége az egyre későbbi menopauza kialakulásának (Cooper és mtsai 2001, Weinstein és mtsai 2003, Kaczmarek 2007);

míg a következő, mások által a reproduktív élet mutatói között leírt összefüggések nem nyertek igazolást elemzésünk során

- a relatíve késői menarche a korai menopauza kockázatát növeli (Cramer és Xu 1996, Cooper és mtsai 2001), illetve a korai menarche korai menopauzával jár együtt (Kaczmarek 2007);

- a menopauzaker és a menstruációs ciklus hossza között nincs jelentős kapcsolat (den Tonkelaar és mtsai 1998, Whelan és mtsai 1990).

A nők reproduktív életének mutatói és a menopauzális átmeneti korra jellemző testzsírtartalom, kövérség és testzsír-eloszlás közötti kapcsolatrendszer elemzésekor eredményeink alapján megerősítést nyert az a mások által is leírt összefüggés, hogy a hormontartalmú fogamzásgátlók valaha történt szedése mellett a menopauzális státusz fontos becsülő tényezője az abdominális kövérség változókorbeli kockázatának (Sowers és mtsai 2007, Lovejoy és mtsai 2008). Más korábbi menopauza vizsgálatok nem tudtak a reproduktív élet tényezői és a változókorbeli testzsírtartalom között kapcsolatot kimutatni (Douchi és mtsai 2002, Franklin és mtsai 2009, Janssen és mtsai 2008, Trikudanathan és mtsai 2013), vagy további kockázati tényezőkre hívták fel a szakemberek figyelmét, mint például vizsgálati eredményeik alapján az első terhesség relatíve korai életkora, a terhességek kis száma nagy valószínűséggel növeli a túlsúlyosság, kövérség, android (abdominális) típusú elhízás kockázatát a menopauzális átmenet idején (Kirchengast és mtsai 1999).

Összességében kijelenthetjük, hogy a reproduktív, ill. menstruációs történet jellemzői és a változókorbeli testzsírosság mutatói között jelentős, más vizsgálatok által is igazolt kapcsolatot tudtunk leírni. Vizsgálatunk eredményei a hormontartalmú fogamzásgátlók használata, a változókorbeli menstruációs ciklus és vérzeshossz esetében igazolták a kapcsolatot a menopauzakerrel, míg ugyanezen reproduktív tényezők, ill. a menopauzális státusz és a változókorbeli kövérség közötti kapcsolatot tudtuk kimutatni.

Vizsgálati eredményeink közül egyedül a relatíve késői menarchekor és a változókorbeli kövérség kockázata között kimutatott pozitív kapcsolat nem értelmezhető a testszerkezet és a reproduktív élet mutatói közötti kapcsolatrendszer feltárására eddig végzett humánbiológiai és epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján, azokkal ellentmondó ez a kapcsolat. Azonban a tápláltsági állapot testszerkezetünk a környezeti tényezők által egyik legnagyobb mértékben befolyásolt mutatója. Természetesen számos vizsgálat igazolta, hogy az örökletes tényezők mellett, az életmód tényezői valamint a szocio-ökonómiai státusz is hatással lehet a menopauzális átmenet biológiai jellemzőire. Így ennek az ellentmondásnak a tisztázására és a menopauzaker, a változókorbeli kísérő testszerkezeti változások, ill. pszicho-szomatikus tünetek gyakorisága és az életmód, szocio-ökonómiai státusz közötti kapcsolatrendszer elemzését is elvégeztük a magyar nők vizsgált mintáján.

A menopauzaker és a nők átmenti életkori periódusának hazai jellemzőire ill. a reprodukciós és menstruációs történet jellemzői és a test zsírossága közötti kapcsolatrendszerre vonatkozó kutatási eredményeinket a következő tanulmányokban jelentettük meg:

Zsákai, A., Bodzsár, É. (2014) A menopauzaker és a reprodukciós történet további tényezői közötti kapcsolatrendszer. *Anthropologiai Közlemények*, 55: 45–52.

Zsákai, A., Mascie-Taylor, N., Bodzsár, É.B. (2015) Relationship between some indicators of reproductive history, body fatness and the menopausal transition in Hungarian women. *Journal of Physiological Anthropology*, 34: 35–46. DOI: 10.1186/s40101-015-0076-0. *Impakt faktor: 1,27.*

### **3.5. Az életmód tényezői, ill. a szocio-ökonómiai státusz és a menopauzaker**

A szocio-ökonómiai státusz jellemzésére a nők családi állapota, az iskolai végzettsége, foglalkozása, testvéreik száma, lakószobáik száma, a család tulajdonában lévő autók és számítógépek száma, a település lakosainak száma vizsgálatunkban (azoknál a tényezőknél, ahol az életút során jelentős változás következhetett be, azaz a foglalkozás, a lakószobák, autók és számítógépek száma, a település lakosainak száma, a vizsgálatban résztvevő nőktől kértük, hogy gyermek-, fiatal felnőtt-, felnőtt- és időskorukra vonatkozóan is nyilatkozzanak).

Az életmód tényezői közül a táplálkozási szokásokra vonatkozóan a hús-, tészta-, főzelék-, tejtermék- és gyümölcsfogyasztás gyakoriságára gyűjtöttünk adatokat, valamint a vizsgált személyek alkoholfogyasztási és dohányzási szokásait is felmértük, szintén gyermek-, fiatal felnőtt-, felnőtt- és időskorra külön-külön történő adatgyűjtéssel. Az életmódot meghatározó másik nagyon fontos további tényező-csoport a fizikai aktivitás jellemzőinek csoportja, ebben az esetben is a négy vizsgált életkori szakaszra külön-külön gyűjtöttünk a vizsgált személyektől adatot (a fizikai aktivitás típusára, rendszerességére, mértékére). Az egészségi állapot felméréséhez a cukorbetegség, a keringési, emésztőszervi, ill. idegrendszeri megbetegedések gyermek-, fiatal felnőtt-, felnőtt- és időskori előfordulására kérdeztünk rá. Az adatgyűjtés személyes interjúk során kérdőíves formában történt.

A szocio-ökonómiai státusz, életmód tényezői, egészségi állapot és a menopauzaker közötti kapcsolatrendszer elemzésekor, annak vizsgálatakor, hogy vajon az egyes tényezők milyen mértékben változtathatják meg a korai menopauzaker kialakulásának valószínűségét, természetesen csak azokat a tényezőket vettük figyelembe, amelyek a változókor jelentkezése előtt is befolyással lehettek a vizsgált személyekre.

A szocio-ökonómiai státusz, az életmód vizsgált tényezői, ill. az egészségi állapot mutatói közül a Kaplan–Meier-féle egytényezős ún. túlélési kockázat-elemzés során a családi állapot, az iskolai végzettség, a testvérek száma, a vizsgált nők felnőttkori életszakaszában a család tulajdonában lévő lakóhely szobáinak száma, a gyermek-, fiatal felnőttkori és felnőttkori hús- és tejfogyasztás gyakorisága, a gyermek-, fiatal felnőtt- és felnőttkori dohányzás mértéke és a gyermekkori szívbetegek előfordulása mutatott szignifikáns kapcsolatot a menarchekorral (8. táblázat).

A Cox-féle többtényezős kockázat-elemzés a szocio-ökonómiai státusz tényezői közül a hajadon, illetve a korábban házasságban élt de elvált/külön élő vagy özvegyi családi állapotot, az egyre alacsonyabb iskolai végzettség sorrendjében növekvő mértékben az iskolai végzettséget, a három vagy annál több testvért, a kevés (1 v. 2) szobával rendelkező felnőttkori lakóhelyet azonosította a korai menopauza rizikófaktoraként, amely tényezőket együttesen figyelembe véve összességében kijelenthetjük, hogy a rosszabb szocio-ökonómiai helyzet a magyar nők esetében a korai menopauza, míg a férjezett családi állapot a későbbi menopauza megjelenésének valószínűségét növeli. Az életmód vizsgált tényezői közül a

táplálkozási szokásokat elemezve megállapíthatjuk, hogy a fiatal felnőttkori és felnőttkori minél ritkább húsfogyasztás, illetve a gyermek- és felnőttkori minél ritkább tejtermék-fogyasztás a többszörös túlélési elemzés alapján növeli a korai menopauza kialakulásának kockázatát. Mindhárom vizsgált életkori szakaszban, azaz a gyermek-, fiatal felnőtt- és felnőttkori szakaszban igaz, hogy a dohányzás növeli a korai menopauza valószínűségét. A különböző szervrendszerek megbetegedései és a menopauzák közötti többszörös elemzés során egyedül a gyermekkori keringési szervrendszeri megbetegedések esetében volt igazolható, hogy a betegségek e típusának gyermekkori megjelenése növelheti a túl korai menopauza kialakulását (8–9. táblázat).

Korábbi menopauza-vizsgálatok az alacsonyabb szocio-ökonómiai státuszú (a SES-t leggyakrabban az iskolai végzettség és foglalkozás alapján becsülve) nők átlagosan 1–2 évvel korábbi menopauzákorról számoltak be (Luoto és mtsai 1994, Torgerson és mtsai 1994, Greendale és mtsai 1995, Nilsson és mtsai 1997, Gold és mtsai 2000, Harlow és Signorello 2000, Brett és Cooper 2003, Lawlor és mtsai 2003, Rodstrom és mtsai 2003, Castelo-Branco és mtsai 2006, Santoro és mtsai 2007, Canavez és mtsai 2011, Otero és mtsai 2011, Murphy és mtsai 2013, Perez-Alcala és mtsai 2013, Schoenaker és mtsai 2014). Nagyon kevés olyan vizsgálatot végeztek (Nilsson és mtsai 1997, Lawlor és mtsai 2003, Hardy és Kuh 2005), ahol az életciklust végigkövetve az egyes életkori szakaszokban külön-külön becsülték a nők szocio-ökonómiai státuszát, és annak menopauzákorra gyakorolt hatását. Hardy és Kuh (2005) ilyen típusú vizsgálatuk eredményeként hangsúlyozták, hogy a gyermekkori szocio-ökonómiai státusz nagyobb hatással lehet a menopauzákorra, mint a nők felnőttkorára jellemző szocio-ökonómiai állapot.

A családi állapot és a menopauzák közötti kapcsolatrendszer elemzése (Sievert és mtsai 2001) korábbi vizsgálatok is megerősítik eredményünket, miszerint a férjzett nők esetében a menopauzális átmenet 1–2 évvel később következik be, mint az egyedül élő nők esetében.

A dohányzás esetében is egybehangzó elemzésünk eredménye a korábbi vizsgálatok eredményeivel, miszerint a dohányzó nők körében nagyobb a valószínűsége a korai menopauza kialakulásának (Midgette és Baron 1990, Torgerson és mtsai 1994, Bromberger és mtsai 1997, Nilsson és mtsai 1997, van Noord és mtsai 1997, Cooper és mtsai 1999, Gold és mtsai 2001, Brett és Cooper 2003, Palmer és mtsai 2003, Chmara-Pawlinska és Szwed 2004, Reynolds és Obermeyer 2005, Kinney és mtsai 2006, Santoro és mtsai 2007, Dorjgochoo és mtsai 2008, Parente és mtsai 2008, Dratva és mtsai 2009, Morris és mtsai 2012, Sun és mtsai 2012, Schoenaker és mtsai 2014).

Vizsgálatunkkal ellentétben az alkoholfogyasztás és a menopauzális átmenet kezdete között számos vizsgálat (Torgerson és mtsai 1994, 1997, Cooper és mtsai 2001, Brett és Cooper 2003, Kinney és mtsai 2006) tudott összefüggést igazolni, miszerint alkoholt rendszeresen fogyasztó nők körében a menopauza későbbi jelentkezésének lényegesen nagyobb a valószínűsége, mint az alkoholt egyáltalán nem vagy csak ritkán fogyasztók körében.

A fizikai aktivitás – életmódunk egyik másik nagyon fontos meghatározó tényezője, amely a testszerkezet: tápláltsági állapot és testösszetétel formálásán keresztül közvetve, azonban nagyon intenzív fizikai aktivitás esetén közvetlenül is képes a nemi hormonok elválasztását befolyásolni – mutatói és a menopauzák közötti kapcsolatrendszer eddig nagyon kevés vizsgálat elemezte. A vizsgálatok egyik csoportja szerint a gyermek- és felnőttkori intenzív fizikai aktivitás a később jelentkező menopauza valószínűségét növeli (Cooper és mtsai 2001, Dorjgochoo és mtsai 2008, Dratva és mtsai 2009, Morris és mtsai 2012, Schoenaker és mtsai 2014), míg a vizsgálatok másik csoportjának eredményei szerint a fizikai aktivitás mértéke és a menopauzák között nincs kapcsolat (Bromberger és mtsai 1997, Palmer és mtsai 2003).



8. táblázat. A vizsgált külső és belső környezeti tényezők és a menopauzákori közötti kapcsolat egyváltozós túlélési analízisének (Kaplan–Meier teszt) szignifikancia szintjei (p, szignifikáns értékek vastagon, dőlve szedettek; df: szabadsági fok, Gy: gyermekkorban, FF: fiatal felnőttkorban, F: felnőttkorban).

Kockázati becslő tényező	$\chi^2$	df	p
<i>Szocio-ökonómiai státusz</i>			
Családi állapot	7,491	3	<b>0,058</b>
Iskolai végzettség	8,456	4	<b>0,076</b>
Foglalkozás (F)	1,972	2	0,373
Testvérek száma	8,391	3	<b>0,039</b>
Szobaszám (Gy)	2,486	2	0,289
Szobaszám (FF)	1,021	2	0,600
Szobaszám (F)	8,468	2	<b>0,014</b>
Autók száma (F)	1,660	2	0,436
Számítógépek száma (F)	1,685	2	0,431
Település lakosainak száma (Gy)	2,371	4	0,668
Település lakosainak száma (FF)	3,520	4	0,475
Település lakosainak száma (F)	3,667	4	0,453
<i>Életmód</i>			
Húsfogyasztás gyakorisága (Gy)	10,195	2	<b>0,006</b>
Húsfogyasztás gyakorisága (FF)	7,295	2	<b>0,026</b>
Húsfogyasztás gyakorisága (F)	4,890	2	<b>0,087</b>
Tésztafogyasztás gyakorisága (Gy)	2,469	2	0,291
Tésztafogyasztás gyakorisága (FF)	3,077	2	0,215
Tésztafogyasztás gyakorisága (F)	1,542	2	0,462
Tejtermékfogyasztás gyakorisága (Gy)	10,143	2	<b>0,006</b>
Tejtermékfogyasztás gyakorisága (FF)	7,010	2	<b>0,030</b>
Tejtermékfogyasztás gyakorisága (F)	5,296	2	<b>0,071</b>
Gyümölcsfogyasztás gyakorisága (Gy)	0,785	2	0,675
Gyümölcsfogyasztás gyakorisága (FF)	0,111	2	0,946
Gyümölcsfogyasztás gyakorisága (F)	1,915	2	0,384
Dohányzás (Gy)	3,965	1	<b>0,046</b>
Dohányzás (FF)	3,052	1	<b>0,081</b>
Dohányzás (F)	3,025	1	<b>0,082</b>
Alkoholfogyasztás (FF)	0,022	1	0,881
Alkoholfogyasztás (F)	1,482	1	0,223
Sportolás (Gy)	1,136	1	0,287
Sportolás (FF)	1,775	1	0,183
Sportolás (F)	1,638	1	0,201
<i>Egészségi állapot</i>			
Keringési rendszer betegsége (Gy)	7,048	1	<b>0,008</b>
Keringési rendszer betegsége (FF)	0,345	1	0,557
Keringési rendszer betegsége (F)	0,105	1	0,746
Cukorbetegség (Gy)	1,932	1	0,165
Cukorbetegség (FF)	–	–	–
Cukorbetegség (F)	0,846	1	0,358
Emésztőszervi megbetegedés (Gy)	1,045	1	0,307
Emésztőszervi megbetegedés (FF)	1,956	1	0,162
Emésztőszervi megbetegedés (F)	1,081	1	0,299
Idegrendszeri megbetegedés (Gy)	0,011	1	0,918
Idegrendszeri megbetegedés (FF)	0,643	1	0,423
Idegrendszeri megbetegedés (F)	0,845	1	0,358

9. táblázat. A menopauza bekövetkeztének kockázati arányai (HR: hazard ratio) a külső és belső környezeti tényezők függvényében (születési kohorszra korrigált elemzés, 95%CI: 95%-os konfidencia intervallum, \*: referencia kategória, Gy: gyermekkorban, FF: fiatal felnőttkorban, F: felnőttkorban; p=0,030, omnibusz teszt).

Környezeti tényezők		HR	95% CI		
<i>Szocio-ökonómiai státusz</i>					
Családi állapot (F)					
	Hajadon*	1,000	1,000	–	
	Férjezett	0,680	0,418	0,906	
	Özvegy	0,811	0,696	1,024	
	Elvált/külön élő	0,869	0,637	1,105	
Iskolai végzettség					
	8 osztálynál kevesebb	1,112	0,831	1,399	
	8 osztály	1,209	0,965	1,458	
	Szakmunkásképző	1,044	0,881	1,255	
	Középiskola	1,055	0,802	1,389	
	Egyetem/főiskola*	1,000	1,000	–	
Testvérek száma					
	0*	1,000	1,000	–	
	1	0,962	0,715	1,294	
	2	1,040	0,846	1,345	
	3+	0,845	0,625	1,041	
Szobaszám (F)					
	1	0,843	0,637	1,116	
	2	0,853	0,658	1,105	
	3+*	1,000	1,000	–	
<i>Életmód</i>					
Húsfogyasztás gyakorisága					
(Gy)		Ritkán	0,974	0,750	1,397
		Átlagosan	0,933	0,751	1,261
		Gyakran*	1,000	1,000	–
(FF)		Ritkán	0,804	0,627	1,316
		Átlagosan	0,839	0,695	1,220
		Gyakran*	1,000	1,000	–
(F)		Ritkán	0,769	0,592	1,001
		Átlagosan	0,885	0,662	1,083
		Gyakran*	1,000	1,000	–
Tejtermékek fogyasztási gyakorisága					
(Gy)		Ritkán	0,866	0,689	1,027
		Átlagosan	1,068	0,725	1,216
		Gyakran*	1,000	1,000	–
(FF)		Ritkán	0,792	0,552	1,082
		Átlagosan	0,672	0,485	0,873
		Gyakran*	1,000	1,000	–
(F)		Ritkán	0,989	0,779	1,227
		Átlagosan	0,932	0,749	1,140
		Gyakran*	1,000	1,000	–
Dohányzás					
(Gy)		Igen	0,498	0,190	0,704
		Nem*	1,000	1,000	–
(FF)		Igen	0,960	0,783	1,263
		Nem*	1,000	1,000	–
(F)		Igen	0,880	0,644	1,002
		Nem*	1,000	1,000	–
<i>Egészségi állapot</i>					
Keringési rendszer betegsége (Gy)					
	Igen	0,144	0,043	0,482	
	Nem*	1,000	1,000	–	

A táplálkozási szokások és a menopauzák közötti kapcsolat korábbi vizsgálatainak eredményei sokszor egymásnak ellentmondóak, például a vegetáriánus táplálkozású nők esetében fiatalabb menopauzákorról számolt be néhány vizsgálat (Baird és mtsai 1988), míg a zöldségben és gyümölcsben dús táplálékot gyakran fogyasztók esetében mások későbbi menopauzális átmenetet írták le (Nagata és mtsai 2000, Dorjgochoo és mtsai 2008). Számos vizsgálat (Hill és mtsai 1986, Torgerson és mtsai 1994, Nagata és mtsai 1998, Nagel és mtsai 2005, Kinney és mtsai 2006, Dorjgochoo és mtsai 2008, Morris és mtsai 2012) eredménye is felhívta arra az összefüggésre a figyelmet, hogy a gyakori húsfogyasztók, ill. átlagostól nagyobb mértékű fehérje- és zsírbevitelűek körében a későbbi menopauza kialakulásának nagyobb valószínűségét becsülték. Egy szempontból azonban egybehangzóak a táplálkozási tényezők és a menopauzák közötti összefüggésrendszer elemzőinek véleménye, hogy az alultáplált nők esetében a menopauzális átmenet akár 4 évvel is korábban kezdődhet, mint a megfelelően tápláltak esetében (pl. Elias és mtsai 2003, Biswas és Kapoor 2004, Dakshayani és mtsai 2007).

### ***3.6. A menopauzát kísérő pszicho-szomatikus tünetek gyakorisága***

A menopauzális átmenet korában a nemi hormonok elválasztásában bekövetkező jelentős változásokat követő testszerkezeti, egészségi állapotbeli (csonttritkulás, kardiovaszkuláris megbetegedések, stb. kialakulása valószínűségének növekedése) változások mellett a nők szubjektív jóllétérzetét, életminőségét a változókort kísérő pszicho-szomatikus tünetek néven összefoglalt tünetegyüttes is jelentős mértékben befolyásolja. E tüneteket a vazomotoros tünetek (hőhullámok, kivörösödés, izzadás, fejfájás, stb.), a szöveti atrófiára visszavezethető tünetek (inkontinencia, bőrszárazság, hajhullás, stb.), illetve a pszichés tünetek (ingerlékenység, pánik, depresszió, koncentráció- és memória-zavar, alvászavar, stb.) alcsoportjaiba sorolhatóak, jelentkezésük gyakorisága, intenzitásuk a menopauza vizsgálatok eredményei alapján nagy egyéni variabilitást mutat.

Kiindulási elemzésünk során a leggyakoribb pszicho-szomatikus tünetek gyakoriságát hasonlítottuk össze a pre-, peri- és posztmenopauzális státuszú nők alcsoportjai között. A hőhullámok, az éjszakai izzadás, a rosszullét és hányinger, a haspuffadás, a mellék érzékenysége, a pánik és félelem gyakoribb tünetére panaszkodott a perimenopauzális státuszú nők alcsoportja a menopauzális átmenet előtt álló, illetve azon már legalább néhány éve túl lévő nők mindkét alcsoportjához képest, illetve arra, hogy gyakrabban szeretnének egyedül maradni, mint a menopauzális státuszuk alapján a másik két alcsoportba sorolt nők (10. táblázat). Az izom- és ízületi fájdalom, a derékfájás, a végtagok perifériás szegmenseinek zsibbadása, az inkontinencia és az alvási zavarokhoz fűződő panaszok a peri- és posztmenopauzális alcsoportokban közel azonos gyakoriságban, minden esetben a menopauzális átmenet álló nők csoportjához viszonyítva lényegesen nagyobb gyakoriságban jelentkeztek. A menopauzális átmenetet gyakran kísérő további pszicho-szomatikus tünetek közül vagy csak a posztmenopauzális csoport esetében igazolódott a tünetek jelentkezésének nagyobb gyakorisága (szédülés, gyakori vizelési inger, szomorúság és levertség, koncentrációs zavar, szexuális érdeklődés elvesztése), vagy nem tudtunk a tünetek gyakoriságában a menopauzális státusz szerint kialakított alcsoportok esetében különbséget kimutatni (10. táblázat). Ha csak azokat a tüneteket tekintjük, amelyeket a perimenopauzális státuszú nők élnek át leggyakrabban, megállapíthatjuk, hogy a változókorú nők leggyakrabban a haspuffadás (33%-uk), a hőhullámok (19%-uk), egyedüllét iránti vágyódás (19%-uk) és a pánik, félelem, ill. éjszakai gyakori izzadás (14%-uk) tünetekre panaszkodnak.

A szakirodalomban a menopauzális átmenetet kísérő pszicho-szomatikus tünetek gyakoriságának egészen széles terjedelmével találkozhatunk. Az összehasonlító menopauza vizsgálatok eredményei (Kowalcek és mtsai 2005, Monterrosa és mtsai 2008, Anderson és

mtsai 2011, Melby és mtsai 2011, Sievert és mtsai 2011, Delnoe mtsai 2012) alapján a tünetek gyakoriságának egy nagyon fontos meghatározó tényezőjét írták le az elmúlt évtizedben, ugyanis egyre inkább bizonyos, hogy a menopauzális tünetek intenzitásának, ill. gyakoriságának megélésében nagyon fontos szerepet játszik, hogy a nők melyik társadalmi réteg tagjai, a társadalmon belül milyen mértékű a férfiak dominanciája és a nők egyenjogúságának mértéke, illetve milyen további szerepek jutnak a társadalmon belül a nőknek a reprodukciós szerepeken túl. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei alapján az alacsonyabb társadalmi osztályhoz tartozók, ill. a nagyobb férfi dominanciával jellemezhető társadalmak női tagjai gyakoribb és intenzívebb tünetekről számolnak be, mint magasabb a társadalmi osztályhoz tartozó, ill. női emancipáció terén fejlettebb társadalmakban élő nők.

10. táblázat. A változókort kísérő pszicho-szomatikus tünetek relatív gyakorisága (%) a különböző menopauzális státuszú nők alcsoportjaiban (MSI: premenopauzális, MSII: perimenopauzális, MSIII: posztmenopauzális státuszúak; p:  $\chi^2$  próba szignifikancia szintje).

	MSI	MSII	MSIII	p
<i>Vazomotoros, szomatikus tünetek</i>				
Hőhullámok	14,7	19,0	13,9	<b>0,074</b>
Éjszakai izzadás	10,4	14,3	8,9	<b>0,052</b>
Szívremegés (palpitáció)	10,8	7,8	10,8	0,677
Izom- és ízületi fájdalom	29,0	42,9	51,1	<b>&lt;0,001</b>
Kezek, lábak zsibbadása	11,5	19,1	19,4	<b>0,018</b>
Fejfájás	25,3	19,0	13,7	<b>&lt;0,001</b>
Derékfájás	30,2	47,6	46,3	<b>&lt;0,001</b>
Mellek érzékenysége	3,2	8,5	2,4	<b>0,034</b>
Hasi görcsök	2,8	4,8	3,0	0,880
Fáradtság, kimerültség	29,9	28,6	24,4	0,230
Fizikai erő, állóképesség csökkenése	44,9	57,1	77,9	<b>&lt;0,001</b>
Haspuffadás	16,7	33,3	15,2	<b>0,076</b>
Rosszullét, hányinger	4,0	9,5	4,5	<b>0,058</b>
Szédülés	8,5	9,5	14,3	<b>0,053</b>
<i>Egyéb szomatikus tünetek, szöveti atrófia tünetei</i>				
Bőrszárazság	19,2	19,5	17,7	0,869
Gyakori vizelési inger	6,8	4,8	16,4	<b>&lt;0,001</b>
Önkéntelen vizeletürítés	3,2	9,9	9,2	<b>&lt;0,001</b>
<i>Pszicho-szociális tünetek</i>				
Ingerlékenység	13,9	14,3	10,9	0,419
Idegesség, nyugtalanság	15,3	14,0	13,6	0,818
Szomorúság, levertség	10,4	10,5	19,2	<b>0,004</b>
Tűrelmetlenség	8,4	9,2	8,5	0,984
Koncentráció romlása	40,7	38,1	59,8	<b>&lt;0,001</b>
Memóriazavar	27,9	19,0	33,6	0,121
Egyedül szeretne lenni	9,6	19,2	10,1	<b>0,036</b>
Pánik, félelem	4,8	14,3	3,6	<b>0,041</b>
Szexuális érdeklődés hiánya	23,0	20,0	70,2	<b>&lt;0,001</b>
Alvási nehézségek	11,9	23,8	29,7	<b>&lt;0,001</b>

A változókort kísérő pszicho-szomatikus tünetek gyakoriságára vonatkozó vizsgálati eredményeink egybehangzóak Gjelsvik és munkatársai (2011) norvég nők körében végzett vizsgálatának eredményeivel (hőhullámok gyakorisága: 20%, éjszakai izzadás: 15% a perimenopauzális státuszú nők körében). A tünetek lényegesen nagyobb gyakoriságról számolnak be

- Martinez Perez és munkatársai (2009) spanyol nők körében végzett vizsgálata alapján (PE: peri-, PO: posztmenopauzális státusz; alvászavar: PE 37%, PO 49%, ingerlékenység: PE 33%, PO 46%, szédülés: PE 18%, PO 27%, félelem: PE 30%, PO 39%, izom- és ízületi

fájdalom: PE 40%, PO 39%, fejfájás: PE 30%, PO 30%, szívremegés: PE 21%, PO 29%, végtagok zsibbadása: PE 20%, PO 30%) a tünetek gyakorisága egyik tünet esetében sem nagyobb a perimenopauzális státuszú nők csoportjában a posztmenopauzális státuszú nőkhöz képest a spanyol nők mintájában;

- Chedraui és munkatársai (2007) Ecuadorban élő nők esetében (PR: pre-, PE: peri-, PO: posztmenopauzális státusz; izom- és ízületi fájdalmak: PR 53%, PE 92%, PO 79%, depresszió: PR 53%, PE 87%, PO 68%, hőhullámok: PR 38%, PE 82%, PO 97%, alvási nehézségek: PR 38%, PE 48%, PO 62%, ingerlékenység: PR 17%, PE 34%, PO 73%);

- Ishizuka és munkatársai (2008) japán nők körében (hőhullámok 37%-os, éjszakai izzadás gyakoriságát 46%-os, szívremegés 35%-os, alvászavar 37%-os, depresszió 45%-os gyakoriságról számolt be a perimenopauzális státuszú nők esetében).

### ***3.7. A menopauzát kísérő pszicho-szomatikus tünetek közötti kapcsolatrendszer jellemzése***

A menopauzát kísérő pszicho-szomatikus tünetek közötti összefüggések vizsgálatára épülő, a tünetek együttes variációját nagy arányban magyarázó ún. faktorok, háttér változók azonosítása céljából végzett többváltozós statisztikai elemzésünk során összesen hat faktor sikerült azonosítanunk (varimax rotációval; 11. táblázat). A hat faktor együttesen a tünetek kiindulási variációjának több, mint 50%-át magyarázta (12. táblázat). A tünetek faktorsúlyai alapján a következő faktorokat tudjuk értelmezni:

(1) Izom- és ízületi fájdalmak, zsibbadás faktora (izom- és ízületi fájdalom, derékfájás, kezek, lábak zsibbadása; a faktor a teljes variancia 16,68%-át magyarázza).

(2) Szomatikus (mozgatószervrendszer, kiválasztórendszer tüneteit kivéve) diszkomfort faktora (rosszullét, hányinger, haspuffadás, fejfájás, szédülés, mellék érzékenysége; a faktor a teljes variancia 8,68%-át magyarázza).

(3) Pszicho-szociális tünetek faktora (szomorúság, levertség, egyedül szeretne lenni, pánik, félelem, alvási nehézségek; a faktor a teljes variancia 7,51%-át magyarázza).

(4) Fizikális erő romlásának és a szexuális érdeklődés elvesztésének együttes faktora (fizikai erő, állóképesség csökkenése, koncentráció romlása, szexuális érdeklődés hiánya; a faktor a teljes variancia 6,44%-át magyarázza).

(5) Húgyutakat érintő szöveti atrofias tünetek faktora (gyakori vizeletürítés, önkéntelen vizeletürítés; a faktor a teljes variancia 6,29%-át magyarázza).

(6) Vazomotoros tünetek faktora (hőhullámok és éjszakai izzadás tünetei; a faktor a teljes variancia 5,76%-át magyarázza).

Vizsgálati eredményeink más, a menopauzát kísérő tünetek közötti kapcsolatrendszer feltárására is végzett menopauza vizsgálatok eredményeivel a leírt faktorok típusait tekintve nagyon hasonlóak, különbség a leírt faktorok számában mutatkozik csak. Perz (1997) a menopauzális tünetek faktoranalitikus elemzésekor három jelentős faktort tudott beazonosítani, a pszicho-szociális tünetek, a vazomotoros tünetek és az általános szomatikus tünetek faktorát. Goldani von Mühlen és munkatársai (1995) négy faktor azonosításáról számolt be hasonló célból végzett vizsgálatuk eredményeként: a pszichológiai tünetek, a vazomotoros tünetek, pozitív érzelmek és negatív önértékelés faktorát írták le.

11. táblázat. A menopauzát kísérő pszicho-szomatikus tünetek faktorsúlyai a varimax rotációval becsült faktorokban (p<0,001, Bartlett-féle teszt).

	Varimax faktorok					
	1	2	3	4	5	6
<i>Vazomotoros, szomatikus tünetek</i>						
Hőhullámok	0,102	0,047	0,036	-0,028	0,008	<b>0,832</b>
Éjszakai izzadás	0,037	0,060	0,108	0,045	0,040	<b>0,814</b>
Roszsullét, hányinger	0,032	<b>0,680</b>	0,024	0,039	0,056	0,105
Haspuffadás	0,198	<b>0,455</b>	0,143	-0,125	0,118	0,102
Fejfájás	0,151	<b>0,337</b>	0,311	-0,174	-0,201	0,090
Szédülés	0,239	<b>0,509</b>	0,215	0,133	0,091	-0,014
Mellek érzékenysége	-0,049	<b>0,613</b>	-0,033	0,072	0,039	-0,055
Izom- és ízületi fájdalom	<b>0,763</b>	0,139	0,074	0,149	-0,019	0,093
Derékfájás	<b>0,777</b>	0,048	0,083	0,006	-0,009	-0,018
Kezek, lábak zsibbadása	<b>0,459</b>	0,307	-0,023	0,083	0,184	0,184
<i>Egyéb szomatikus tünetek, szöveti atrófia tünetei</i>						
Gyakori vizelési inger	0,056	0,109	0,044	0,030	<b>0,821</b>	0,001
Önkéntelen vizeletürítés	0,046	0,104	0,073	0,045	<b>0,795</b>	0,053
<i>Pszicho-szociális tünetek</i>						
Szomorúság, levertség	0,278	-0,001	<b>0,628</b>	0,180	0,058	-0,056
Egyedül szeretne lenni	0,001	0,063	<b>0,679</b>	0,019	0,080	0,039
Pánik, félelem	-0,121	0,250	<b>0,581</b>	-0,035	-0,035	0,222
Alvási nehézségek	0,367	-0,167	<b>0,420</b>	0,135	0,176	0,012
Fizikai erő, állóképesség csökkenése	0,232	0,075	0,016	<b>0,742</b>	-0,070	0,023
Koncentráció romlása	-0,074	0,149	0,257	<b>0,465</b>	0,228	-0,030
Szexuális érdeklődés hiánya	0,065	-0,060	-0,011	<b>0,829</b>	0,041	0,019

12. táblázat. A varimax rotációval becsült faktorok egyenértékei és általuk a vizsgált változók teljes varianciájából magyarázott faktoronkénti (%) és kumulatív variancia %-os értéke (Kum. %).

Faktor	Egyenérték	%	Kum. %
1	3,169	16,68	16,68
2	1,649	8,68	25,36
3	1,427	7,51	32,87
4	1,224	6,44	39,31
5	1,195	6,29	45,60
6	1,095	5,76	51,37

### 3.8. A menopauzát kísérő pszicho-szomatikus tünetek gyakoriságát befolyásoló tényezők

A menopauzát kísérő pszicho-szomatikus tünetek gyakoriságát befolyásoló tényezők azonosításához a tünetekből egy ún. módosított Kupperman indexet (KI) vezettünk le a pszicho-szomatikus panaszok gyakoriságának együttes vizsgálatára (csak a menopauzális csoportok között különböző gyakorisággal jelentkező tüneteket vontuk be – KI-1, ill. csak a perimenopauzális csoportban leggyakoribb tüneteket az index számolásába – KI-2). Az index-értékek eloszlás mintázata alapján a tüneteket soha, szinte soha (KI-1: -25, KI-2: -8), ritkán (KI-1: 26–33, KI-2: 9–11), közepesen gyakran (KI-1: 34–41, KI-2: 12–13) és gyakran (KI-1: 42–, KI-2: 14–) átélők alcsoportjait alakítottuk ki.

A tünetekre feltételezetten hatással bíró tényezők közé az életkort, születési kohorszt, menopauzakort, menopauzális státuszt, a hormontartalmú fogamzásgátló szerek használatát, a testtömeg-indexet, a tápláltsági állapot típusát, a WHR indexet és az abdominális kövérség típusát, az iskolai végzettséget és a fizikai aktivitást vontuk be a többtenyezős regressziós elemzéskor. Ezeknek a környezeti tényezőknek, illetve a reprodukciós történet tényezőinek a kiválasztása a Kupperman-féle indexek és a belső és külső környezet tényezői között

kapcsolatrendszer egytényezős elemzéseinek eredményei (folyamatos eloszlású változók esetében az index-érték és a vizsgált tényező közötti kapcsolatot a Spearman-féle rangkorreláció tesztjével, diszkrét eloszlású változók esetében az index-érték alapján történt alcsoportba sorolást és a vizsgált tényező közötti kapcsolatot Kendall-féle tau teszttel elemeztük) alapján történt (13. táblázat).

13. táblázat. Korrelációs koeficiensek (KI-1 és KI-2) és szignifikancia-szintek a Spearman- ( $r_s$ ) és a Kendall-féle ( $r_k$ ) korreláció-becsléskor a Kupperman-féle indexek és a menopauzális tünetekre feltételezeten hatással lévő tényezők között.

Becsülő tényezők	KI-1		KI-2	
	$r_s$	p	$r_s$	p
<i>Folyamatos eloszlású változók</i>				
Életkor (év)	-0,066	<b>0,036</b>	0,318	<b>&lt;0,001</b>
Menarchekor (év)	-0,039	0,235	-0,064	0,155
Menopauzakor (év)	-0,077	<b>0,048</b>	0,049	0,208
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,068	<b>0,032</b>	0,037	0,238
WHR	0,026	0,287	-0,053	<b>0,027</b>
<i>Diszkrét eloszlású változók</i>				
Születési kohorsz	0,054	<b>0,034</b>	0,248	<b>&lt;0,001</b>
Menopauzális státusz	0,013	0,663	-0,151	<b>&lt;0,001</b>
Hormontartalmú fogamzásgátló	0,029	0,329	0,173	<b>&lt;0,001</b>
Terhességek száma	0,018	0,492	0,012	0,660
Iskolai végzettség	0,056	<b>0,043</b>	0,049	<b>0,061</b>
Dohányzás	0,009	0,767	0,024	0,404
Fizikai aktivitás	0,096	<b>0,001</b>	0,147	<b>&lt;0,001</b>
Tápláltsági állapot	0,057	<b>0,034</b>	0,028	0,302
Abdominális kövérség	0,018	0,551	-0,060	<b>0,042</b>

A töbttényezős regresszió-elemzés alapján a KI-1 index esetében a fizikai aktivitás mértéke és a menopauzakor, a KI-2 index esetében a fizikai aktivitás és a születési kohorsz mutatott szignifikáns kapcsolatot a menopauzális tünetek gyakoriságával (14. táblázat). A regresszió-elemzés alapján mindkét esetben a nagyobb mértékű fizikai aktivitás csökkentette, a minél korábbi menopauza a tünetek gyakoriságának valószínűségét növelte, a vizsgált intervallum elején születettek körében a menopauzát kísérő tünetek gyakorisága ritkábban fordult elő.

Vizsgálati eredményeinkkel megegyezően a fizikai aktivitás szerepét a nők változókorát kísérő pszicho-szomatikus panaszok gyakorisága tekintetében (a gyakori fizikai aktivitás hatását a tünetek gyakoriságára hasonlóan jellemezve) számos korábbi vizsgálat is igazolta (Li és mtsai 2003, Elavsky és McAuley 2005, Greendale és Gold 2005, Progetto Menopausa Italia Study Group 2005, McAndrew és mtsai 2009, Stojanovska és mtsai 2014). Szemben más menopauza vizsgálatok eredményeivel az iskolai végzettség, ill. szocio-ökonómiai státusz és a dohányzás mértéke vizsgálatunk esetében nem mutatott kapcsolatot a töbttényezős regresszió-elemzés során (amely két tényezőt leggyakrabban írták le mint a menopauzális tünetek előfordulási gyakoriságának befolyásoló tényezőjét: korábbi, más népességekben végzett vizsgálatok alapján ugyanis az alacsonyabb iskolai végzettségűek, rosszabb szocio-ökonómiai státuszú, illetve a dohányzó nők gyakoribb tünetekre panaszkodtak; Chedraui és mtsai 2007, Kakkar és mtsai 2007, Pimenta és mtsai 2012, Perez-Lopez és mtsai 2013).

18. táblázat. A Kupperman-féle indexek és a menopauzális tünetekre feltételezeten hatással lévő tényezők között végzett többtényezős lineáris regresszió elemzés statisztikai mutatói (\*: referencia kategória; KI-1 és KI-2:  $p < 0,001$ , omnibusz teszt).

Tényező		$\beta$	SE	95% CI	p
<i>Kupperman index 1</i>					
a (tengelymetszet)		45,108	9,918	35,670 – 54,547	<b>&lt;0,001</b>
Menopauzális kor (év)		-0,180	0,075	-0,033 – -0,033	<b>0,016</b>
Fizikai aktivitás	Soha, ritka	2,056	0,771	1,545 – 3,568	<b>0,008</b>
( $p=0,008$ )	Gyakori*	0,000	–	–	–
Iskolai végzettség	Kevesebb, mint 8 osztály	0,837	1,344	-1,799 – 3,473	0,534
( $p=0,344$ )	8 osztály	1,666	1,262	-0,807 – 4,140	0,187
	Szakképzés	-0,671	1,356	-3,329 – 1,987	0,621
	Középiskola	-0,225	1,106	-2,392 – 1,942	0,839
	Egyetem/főiskola*	0,000	–	–	–
Születési kohorsz	1920	-8,599	8,376	-15,017 – 7,819	0,305
( $p=0,757$ )	1930	-8,752	7,543	-13,536 – 6,032	0,246
	1940	-10,091	6,695	-13,213 – 3,031	0,132
	1950	-6,413	6,000	-10,173 – 5,348	0,285
	1960	-6,130	5,800	-11,498 – 5,237	0,291
	1970*	0,000	–	–	–
Tápláltsági állapot	Alultáplált	-1,058	3,439	-7,798 – 5,683	0,095
( $p=0,544$ )	Normál	0,571	1,863	-3,081 – 4,222	0,094
	Túlsúlyos	1,119	1,264	-1,359 – 3,596	0,783
	Kövér*	0,000	–	–	–
Életkor (év)		-0,008	0,139	-0,281 – 0,265	0,952
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )		0,178	0,140	-0,096 – 0,452	0,203
<i>Kupperman index 2</i>					
a (tengelymetszet)		11,852	3,453	5,085 – 18,620	<b>0,001</b>
Fizikai aktivitás	Soha, ritka	1,019	0,275	0,481 – 1,557	<b>&lt;0,001</b>
( $p < 0,001$ )	Gyakori*	0,000	–	–	–
Születési kohorsz	1920	-2,335	2,2673	-6,778 – 2,109	0,303
( $p < 0,001$ )	1930	-2,076	1,8880	-5,776 – 1,625	0,272
	1940	-1,677	1,4745	-4,567 – 1,213	0,255
	1950	0,798	1,0420	-1,245 – 2,840	0,444
	1960	0,796	0,7313	-0,637 – 2,229	0,276
	1970*	0,000	–	–	–
Iskolai végzettség	Kevesebb, mint 8 osztály	-0,286	0,493	-1,252 – 0,680	0,561
$p=0,214$	8 osztály	0,777	0,454	-0,114 – 1,668	0,087
	Szakképzés	0,076	0,448	-0,803 – 0,955	0,866
	Középiskola	0,361	0,364	-0,354 – 1,075	0,322
	Egyetem/főiskola*	0,000	–	–	–
Abdominális kövérség	Nincs	0,032	0,406	-0,764 – 0,827	0,937
( $p=0,937$ )	Van*	0,000	–	–	–
Menopauzális státusz	Premenopauzális	-0,784	0,468	-1,701 – 0,133	0,094
( $p=0,160$ )	Perimenopauzális	0,337	0,980	-1,583 – 2,258	0,731
	Posztmenopauzális*	0,000	–	–	–
Hormonális fogamzásgátló	Igen	-0,047	0,321	-0,678 – 0,583	0,883
( $p=0,883$ )	Nem*	0,000	–	–	–
Életkor (év)		-0,016	0,047	-0,108 – 0,076	0,733
WHR		1,471	3,300	-4,997 – 7,940	0,656

E két leggyakrabban említett rizikótényező mellett

- a menopauzális státusz (általában premenopauzális státuszú nők kevesebb tünetet élnek át, mint peri- és posztmenopauzális státuszúak, és a vizsgálatok jelentős része arról számolt be, hogy a vazomotoros és húgyutakat érintő tünetek gyakorisága a posztmenopauzális státuszban még nagyobb, mint a perimenopauzális státuszban; Obermeyer és mtsai 1999, Kakkar és mtsai 2007, Ishizuka és mtsai 2008, Pimenta és mtsai 2012),



- a terhességek száma (a terhességek számával a tünetek gyakorisága fokozódik; Progetto Menopausa Italia Study Group 2005, Perez-Lopez és mtsai 2013),
  - az alkoholfogyasztás mértéke (növekvő mértékű alkoholfogyasztással a tünetek gyakorisága fokozódik; Ishizuka és mtsai 2008, Pimenta és mtsai 2012),
  - a családi állapot (a vizsgálatok egyik részében a nem házas családi állapotú nők gyakoribb tünetekről számoltak be, pl. Avis mtsai 1997, míg a vizsgálatok másik részében éppen fordítva, a házasságban élő nőknél gyakoribb tünetekről számoltak be, mint az egyedül élőknél, pl. Pimenta és mtsai 2012),
  - az életkor (az azonos menopauzális státuszú, de fiatalabb nők körében a menopauzális tünetek gyakoribbak; Thurston és mtsai 2008, Perez-Lopez és mtsai 2013),
  - és a tápláltsági állapot (nagyobb testtömeg-index, kövér tápláltsági állapot, abdominális kövérség gyakoribb menopauzális tünetekkel jár együtt; Riley és mtsai 2004, Di Donato és mtsai 2005, Gold és mtsai 2006, Ishizuka és mtsai 2008, Thurston és mtsai 2008a, b, Alexander és mtsai 2010, Pimenta és mtsai 2012, Perez-Lopez és mtsai 2013)
- szerepel még a menopauza vizsgálatok jelentős részében a menopauzális pszichoszomatikus tünetek gyakoriságára feltételezhetően hatással bíró tényezők között. E tényezők és a menopauzális tünetek gyakorisága között a kapcsolatot a többtényezős regresszió-analízissel végzett vizsgálatunk a magyar nők mintája esetében nem tudta megerősíteni.

### ***3.9. A reprodukciós öregedést kísérő testszerkezeti változások***

A menopauzális átmeneti – a menopauzát megelőző és követő – időszak embertani vizsgálatai a változókort kísérő jelentős élettani és biokémiai, és az ezek következtében megjelenő testszerkezeti és pszicho-szomatikus változások együttese miatt kialakuló általános egészségi állapotbeli romlás következtében napjainkban egyre nagyobb népegészségügyi jelentőségűek. A testszerkezet mutatóinak menopauzális átmenetet kísérő változásait mindeközéig nem vizsgálták magyar nők reprezentatív mintáján. Pedig az ember életciklusának különböző életkori szakaszaiban végzett testszerkezeti vizsgálatok mindegyike a változások általános mintázata felismerése mellett minden esetben a változások populációfüggő jellegzetességeire is felhívja a figyelmet. Az adott népességnél a testszerkezet mutatóira a vizsgált korosztály esetében legjelentősebb hatást gyakorló környezeti tényezők beazonosítása mindig kiemelt jelentőségű a rendellenes tápláltsági állapotbeli formák, a testösszetevő komponensek átlagostól lényegesen eltérő típusainak megelőzése céljából indítandó prevenció programok kidolgozásakor.

A változókori nők körében végzett, a reprodukciós öregedést kísérő testszerkezeti változásokat elemző vizsgálatunk célkitűzése volt, hogy

- (1) a testszerkezet mutatóinak a menopauzális státusztól függetlenül, az életkor előrehaladtával mutatott változásainak tendenciáit a nők esetében jellemezhessük,
- (2) a nők testszerkezeti mutatóit a menopauzális átmenet előrehaladtával jellemezhessük,
- (3) a változókort kísérő, követő testszerkezeti változásokat a menopauza bekövetkezte óta eltelt idő függvényében is értékelhessük,
- (4) az oszteoporózis kialakulásának kockázatát az életkor és a menopauzális átmenet előrehaladtával jellemezhessük a magyar nők esetében.

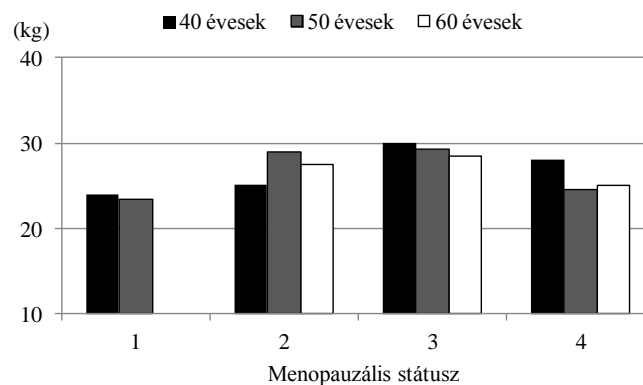
#### *Változókori nők testszerkezete a menopauzális státusz függvényében*

Vizsgálatunk során célkitűzésünk volt, hogy a menopauzális státusz és a test szerkezetének mutatói közül a testösszetétel, ill. a csontszerkezet mutatói közötti összefüggéseket elemezzük 35–65 éves magyar nők mintáján. A testösszetevő komponensek mennyiségének becslése bőrellenállás mérésén alapuló BIA NutriGuard M műszerrel, illetve a Drinkwater és Ross-féle négykomponensű módszerrel (csonttömeg, Drinkwater és Ross 1980) történt. A csontozat általános állapotát, szerkezetét a DTU-one ultrahangos oszteométerrel vizsgáltuk, amely a

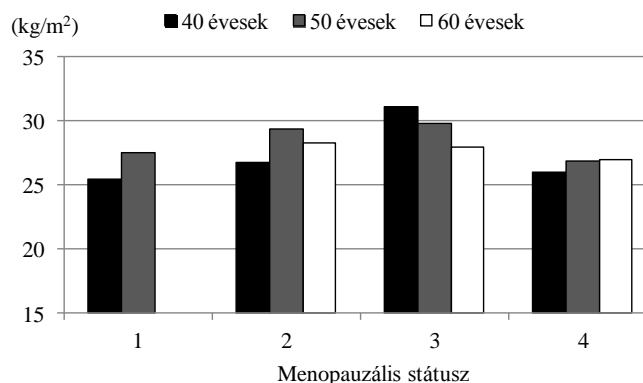
sarokcsonton áthaladó ultrahang sebességét (SOS), ill. az ultrahangnak a sarokcsont felszínéről történő visszaverődés következtében kialakuló csillapulás (BUA) mértékét méri. A csonttörékenység jellemzésére a SOS és a BUA paramétereiből az ún. stiffness indexet becsültük (Guglielmi és mtsai 2013).

A vizsgált nők zsírtömege a menopauzális státusz előrehaladtával eltérő tendenciát mutatott a különböző korcsoportokban: a 35–45 évesek korcsoportjában az abszolút zsírtömeg a korai és késői perimenopauzális státuszúak alcsoportjainak medián értékében mutatott jelentős különbséget, míg a 45–55 éves nők esetében a premenopauzális és a korai perimenopauzális státuszú nők zsírtömege mutatott jelentős különbséget a menopauzális státusz előrehaladtával, a 60 évesek korcsoportjában nem mutatható ki jelentős különbség a különböző menopauzális státuszú nők zsírtömegében (6. ábra, 10. táblázat; Zsákai és mtsai 2013).

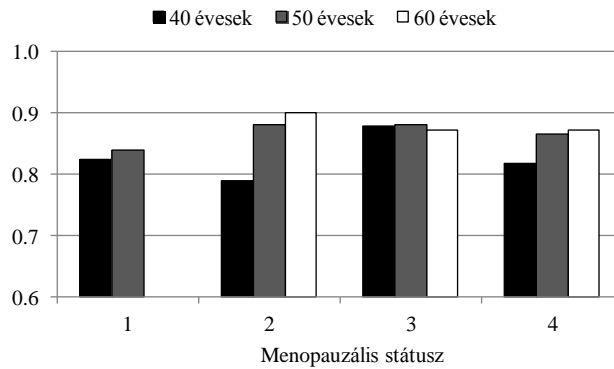
A különböző korcsoportú nők menopauzális státusz szerint kialakított alcsoportjainak testtömeg-index mediánértékei, illetve az abdominális kövérség jellemzésére a derék- és csípőkerületből levezett WHR-index mediánértékei a zsírtömeg mediánértékeihez nagyon hasonló mintázatot mutattak: a legfiatalabb korcsoport esetében a BMI, ill. WHR mediánértékének jelentős mértékű különbsége (növekedése) a korai és késői perimenopauzális státuszúak alcsoportjai között mutatható ki, szemben az 50 évesek korcsoportjában tapasztalt premenopauzális státuszról a korai menopauzális státuszba történő átmenetnél tapasztalható növekedéssel. A 60 évesek korcsoportjában a BMI és a WHR esetében sem mutatható ki a különböző menopauzális státuszúak alcsoportjai között különbség (7–8. ábra, 15. táblázat).



6. ábra: A vizsgált nők zsírtömege (medián) a menopauzális státuszuk szerint (1: premenopauzális, 2: korai perimenopauzális, 3: késői perimenopauzális, 4: posztmenopauzális státusz).

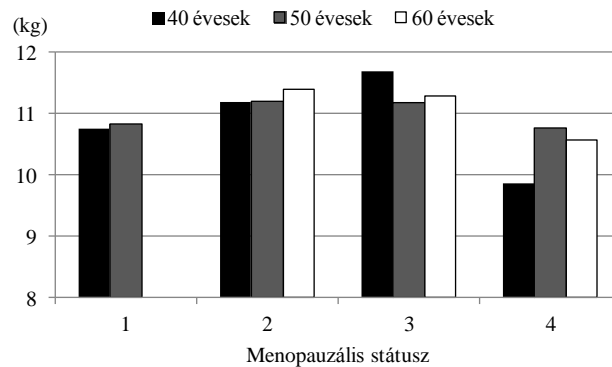


7. ábra: A vizsgált nők testtömeg-indexe (medián) a menopauzális státuszuk szerint (1: premenopauzális, 2: korai perimenopauzális, 3: késői perimenopauzális, 4: posztmenopauzális státusz).

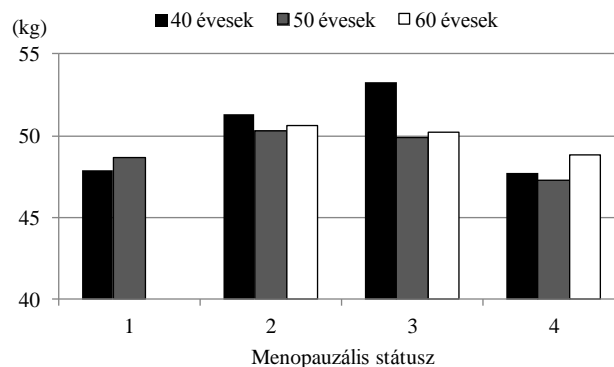


8. ábra: A vizsgált nők csípő-derékkerületi indexe (WHR, medián) a menopauzális státuszuk szerint (1: premenopauzális, 2: korai perimenopauzális, 3: késői perimenopauzális, 4: posztmenopauzális státusz).

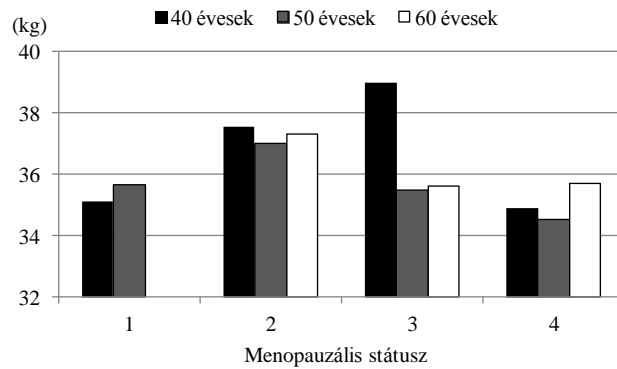
A menopauzális alcsoportok csonttömegének mediánértékeit összehasonlítva megállapítható, hogy minden korcsoport esetében az egymást követő alcsoportok abszolút csonttömegének mediánja egyre nagyobb volt a menopauzális státusz előrehaladtával a korai perimenopauzális státuszig, ill. a 40 évesek korcsoportjában a késői posztmenopauzális státuszig, majd a posztmenopauzális státusz elérésével a csonttömeg jelentősen csökkent. A csonttömegnek a fentiekben bemutatott, a menopauzális státusz változását kísérő különbségei az abszolút sovány testtömeg mediánértékeiben is tükröződtek (9–10. ábra, 15. táblázat). A menopauzális átmenetet a teljes víztömeg növekedése majd csökkenése jellemezte a vizsgált nők mintájában. Megfigyelhető, hogy a teljes víztömeg csökkenése az idősebb korcsoportokban korábbi menopauzális státuszában mutatható ki: a 45 évesnél idősebb nők esetében az alcsoportok teljes víztömegének mediánértéke a korai és késői perimenopauzális státuszok között mutatott jelentős visszaesést, míg a 35–45 évesek korcsoportjában csak a késői perimenopauzális és posztmenopauzális alcsoportok között (11. ábra, 15. táblázat).



9. ábra: A vizsgált nők csonttömege (medián) a menopauzális státuszuk szerint (1: premenopauzális, 2: korai perimenopauzális, 3: késői perimenopauzális, 4: posztmenopauzális státusz).



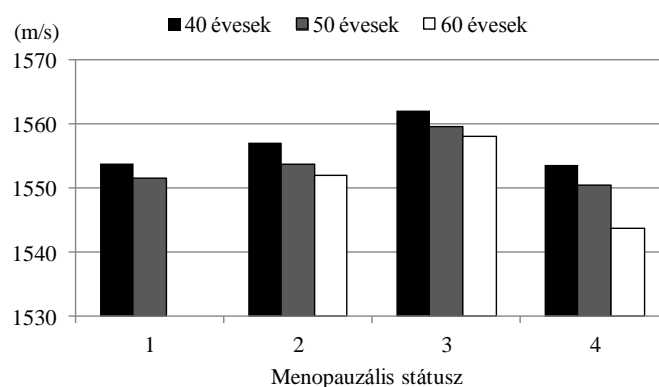
10. ábra: A vizsgált nők sovány testtömege (medián) a menopauzális státuszuk szerint (1: premenopauzális, 2: korai perimenopauzális, 3: késői perimenopauzális, 4: posztmenopauzális státusz).



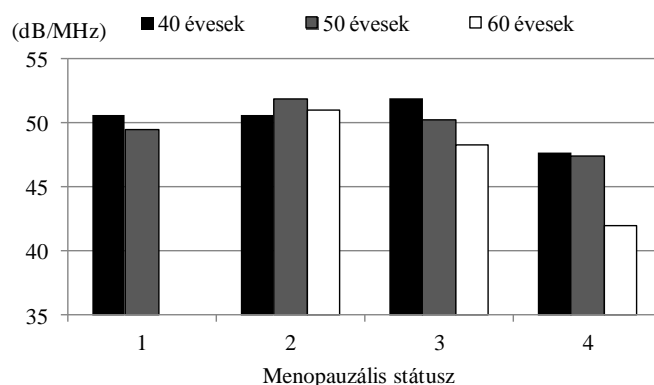
11. ábra: A vizsgált nők teljes víztömege (medián) a menopauzális státuszuk szerint (1: premenopauzális, 2: korai perimenopauzális, 3: késői perimenopauzális, 4: posztmenopauzális státusz).

A SOS csontszerkezeti mutató mediánértéke a perimenopauzális státusz eléréséig növekedett minden korcsoportban, majd a posztmenopauzális státusz elérésénél csökkenését tudtuk igazolni (12. ábra, 15. táblázat). A csontszerkezet BUA mutatója a perimenopauzális státuszig nem mutatott lényeges különbséget a menopauzális státusz szerint kialakított alcsoportok között, majd a késői perimenopauzális státusztól a posztmenopauzális státusz felé való átmenetnél csökkent minden korcsoportban (13. ábra, 15. táblázat). A csontok törékenységének mutatója a késői perimenopauzális státusz felől a posztmenopauzális felé történő átmenet során csökkent minden egyes korcsoportban, legkifejezettebben a legidősebb nők korcsoportjában (14. ábra, 15. táblázat).

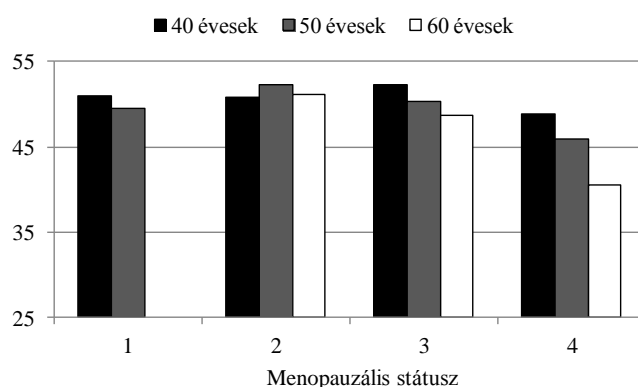
A vizsgált 35–65 éves nők testszerkezeti mutatóinak elemzése során eredményeink alapján megállapítást nyert, hogy a testszerkezeti változások közül legintenzívebb a csonttömeg és csontsűrűség csökkenése, a zsírtömeg növekedése és a zsírfrakció elhelyezkedésének átrendeződése a törzs régió felé az életkor előrehaladtával a menopauzát megelőző és azt követő évtizedekben. Mindezekben túl azonban a zsír- és sovány testtömeg változásában egy jelentős különbséget találtunk: a sovány testtömeg és annak abszolút csonttömeg komponense közvetlenül a menopauza bekövetkeztét megelőzően csökkent, míg az abszolút zsírtömeg növekedése már a menopauzális átmenet korábbi időszakában a perimenopauzális státuszok idejében megfigyelhető volt.



12. ábra: A vizsgált nők SOS (ultrahang terjedési sebessége a csontszövetben) csontszerkezeti mutatója (medián) a menopauzális státuszuk szerint (1: premenopauzális, 2: korai perimenopauzális, 3: késői perimenopauzális, 4: posztmenopauzális státusz).



13. ábra: A vizsgált nők BUA (ultrahang csillapodása a csontfelszínen) csontszerkezeti mutatója (medián) a menopauzális státuszuk szerint (1: premenopauzális, 2: korai perimenopauzális, 3: késői perimenopauzális, 4: posztmenopauzális státusz).



14. ábra: A vizsgált nők SI (stiffness index) csontszerkezeti mutatója (medián) a menopauzális státuszuk szerint (1: premenopauzális, 2: korai perimenopauzális, 3: késői perimenopauzális, 4: posztmenopauzális státusz).

15. táblázat. A testösszetevő komponensek és a csontszerkezeti paraméterek menopauzális alcsoportok között Kruskal–Wallis-féle teszttel történt összehasonlításának szignifikancia szintjei (szignifikáns különbséget jelző értékek dőlten és vastagon szedettek).

	Korcsoport (év)			Együtt
	40	50	60	
Zsírtömeg (kg)	<b>0,041</b>	<b>0,049</b>	0,501	0,063
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>0,054</b>	<b>0,049</b>	0,131	<b>0,033</b>
WHR	<b>0,058</b>	<b>0,037</b>	0,098	<b>0,052</b>
Csonttömeg (kg)	<b>0,045</b>	0,384	<b>0,051</b>	0,163
Sovány testtömeg (kg)	<b>0,014</b>	0,538	0,345	0,350
Teljes víztömeg (kg)	<b>0,032</b>	0,432	<b>0,047</b>	0,349
SOS (m/s)	<b>0,031</b>	0,064	<b>0,043</b>	0,139
BUA (dB/MHz)	<b>0,052</b>	0,335	<b>0,035</b>	0,159
SI	<b>0,059</b>	<b>0,029</b>	<b>0,018</b>	<b>0,003</b>

SOS: ultrahang terjedési sebessége, BUA: ultrahang csillapodása, SI: csonttörékenység mutatója

Vizsgálati eredményeink alapján megállapítást nyert, (1) hogy a csontozat nemcsak tömegében, hanem szerkezetében is jelentősen változik a nők változókorában, ill. (2) hogy minél korábban következik be a menopauza, annál hangsúlyosabban, intenzívebben jelentkeznek a testszerkezetnek mindezek a bemutatott változásai a menopauzális átmenet korában (Zsákai és mtsai 2013).

A változókorú nők korábbi vizsgálatának eredményei is igazolták, hogy a nők testszerkezete jelentősen megváltozik a posztreprodukciós életszakaszukra: testzsírtömegük megnövekszik, a testzsír lokalizációjában is változás játszódik le: a centrálisan elhelyezkedő

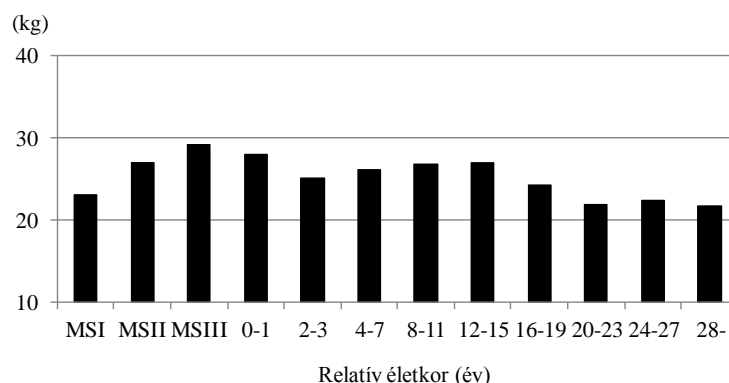
zsír tömege növekszik, a sovány testtömegük csökken, csontjaik tömege és sűrűsége csökken, a csontszerkezeti mutatóik (BUA, SOS, SI) változása is megerősíti, hogy a csontok szerkezete is jelentősen módosul, a szerkezeti változások a csontok törékenységének fokozódásához vezet (Drozdowska 2006, Sowers és mtsai 2007, Babatunde és mtsai 2011).

*Változókorú nők testszerkezete a menopauzális státusz és a menopauza óta eltelt idő függvényében*

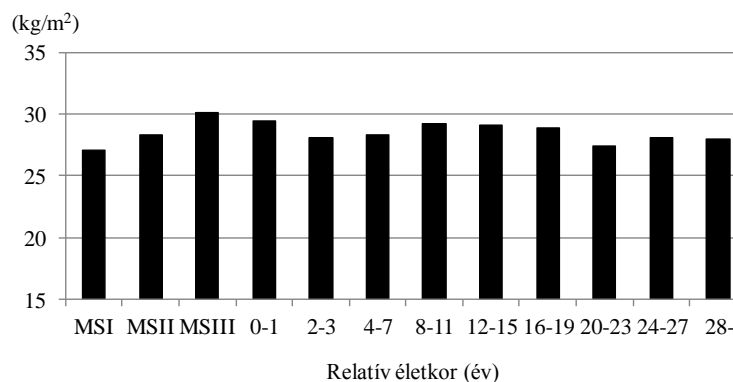
A posztmenopauzális státuszú nők alcsoportjában a menopauzákor ismeretében lehetőségünk volt a menopauza óta eltelt évek számát és nem csak a menopauzális státuszt figyelembe venni, és ezzel egy ún. relatív életkort bevezetni a nők testszerkezetében a változókorral bekövetkező változások elemzésekor.

A zsírtömeg menopauzális átmenet kísérő változását elemezve megállapítható, hogy a késői perimenopauzális státuszig a nők zsírtömege fokozatosan egyre nagyobb a menopauzális státusz előrehaladtával, majd a posztmenopauzális státuszban eltöltött évek számának növekedésével, az első 2–3 évben intenzívebb, azt követően mérsékeltebb, ill. a menopauzát követő 15. évtől kezdve ismét intenzívebb a zsírtömeg csökkenése (15. ábra).

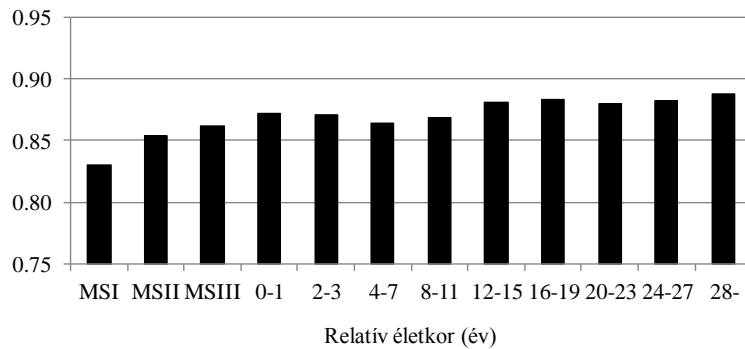
A különböző menopauzális státuszú nők testtömeg-indexe a posztmenopauzális státuszúak alcsoportjáig fokozatosan nőtt, majd a menopauza bekövetkeztét követő 2–3 évben kimutatható csökkenése után stabilizálódott a vizsgált mintában. Az abdominális kövérség becslésére bevezetett WHR-index a posztmenopauzális státuszig fokozatosan növekedett, majd a menopauza bekövetkeztét követő 4. évtől kezdve mediánértéke szintén stabilizálódott (16–17. ábra).



15. ábra: A vizsgált nők zsírtömege (medián) a menopauzális státusz (MSI: premenopauzális, MSII: korai perimenopauzális, MSIII: késői perimenopauzális státusz) és a posztmenopauzális státuszúak körében a menopauza bekövetkezte eltelt idő alapján számolt relatív életkor (év) szerint ( $p < 0,001$ , Kruskal–Wallis próba).

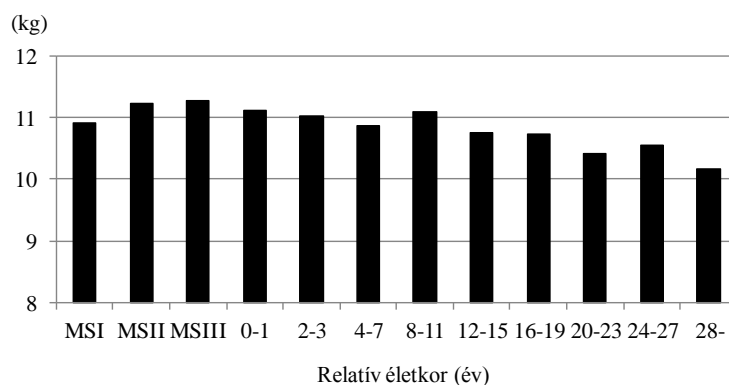


16. ábra: A vizsgált nők testtömeg-indexe (medián) a menopauzális státusz (MSI: premenopauzális, MSII: korai perimenopauzális, MSIII: késői perimenopauzális státusz) és a posztmenopauzális státuszúak körében a menopauza bekövetkezte eltelt idő alapján számolt relatív életkor (év) szerint ( $p < 0,001$ , Kruskal–Wallis próba).



17. ábra: A vizsgált nők csípő–derékkerületi indexe (WHR, medián) a menopauzális státusz (MSI: premenopauzális, MSII: korai perimenopauzális, MSIII: késői perimenopauzális státusz) és a posztmenopauzális státuszúak körében a menopauza bekövetkezte eltelt idő alapján számolt relatív életkor (év) szerint ( $p=0,062$ , Kruskal–Wallis próba).

A nők csonttömegét a különböző menopauzális státuszúak alcsoportjai között összehasonlítva megállapítható, hogy jelentős különbség a posztmenopauzális státuszúak alcsoportján belül a menopauza bekövetkezte óta eltelt évek számának növekedésével mutatható ki, a menopauza után eltelt évek számának növekedésével fokozatosan egyre kisebb az alcsoportok csonttömege, különösen a menopauza bekövetkezte utáni 10. évtől kezdődően jelentős ez a csonttömegbeli csökkenés (18. ábra).

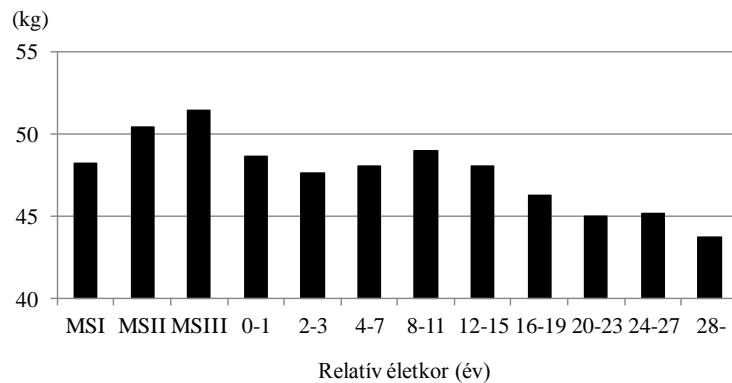


18. ábra: A vizsgált nők csonttömege (medián) a menopauzális státusz (MSI: premenopauzális, MSII: korai perimenopauzális, MSIII: késői perimenopauzális státusz) és a posztmenopauzális státuszúak körében a menopauza bekövetkezte eltelt idő alapján számolt relatív életkor (év) szerint ( $p<0,001$ , Kruskal–Wallis próba).

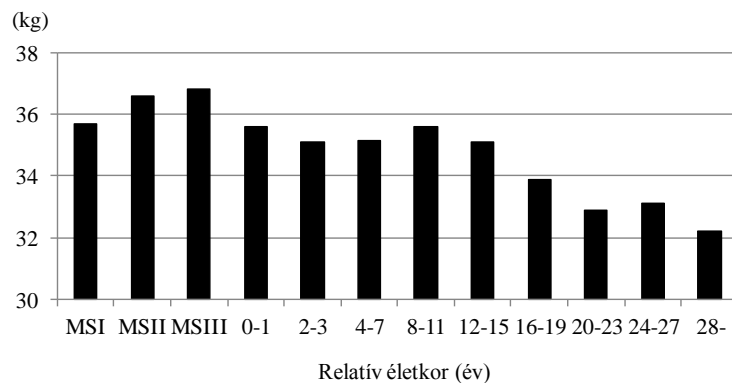
A nők sovány testtömegét a különböző menopauzális státuszú nők alcsoportjai között összehasonlítva megállapítható, hogy a késői perimenopauzális státuszig enyhe növekedés figyelhető meg a nőknek ebben a testösszetevő komponensében, majd a posztmenopauzális státuszúak alcsoportjában a menopauza bekövetkezte óta eltelt évek számának növekedésével az első évben, majd a 15. évtől újabb jelentős mértékű csökkenés mutatható ki a menopauza óta eltelt idő alapján kialakított alcsoportok sovány testtömegében (19. ábra). A csonttömeg posztmenopauzális státuszbeli csökkenése a sovány testtömegnek ezt a jelentős mértékű csökkenését nem magyarázza, ezért feltételezhető, hogy a sovány testtömeg jelentős részét adó másik összetevője a vázizomzat tömegének jelentős mértékű csökkenése magyarázza az sovány testtömeg esetében fentiekben bemutatott posztmenopauzális csökkenést, amely feltételezésünket a különböző menopauzális státuszú alcsoportok teljes víztömegben kimutatható különbségek is alátámasztják (20. ábra).

A különböző menopauzális státuszú nők BUA csontszerkezeti mutatójának mediánértékeit összehasonlítva megállapítható, hogy a posztmenopauzális státuszig nem, hanem csak a

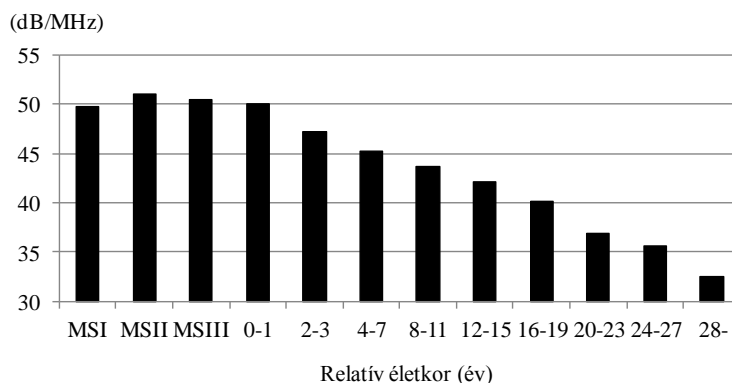
posztmenopauzális státuszú alcsoporton belül mutatható ki különbség az alcsoportok között, a menopauza óta eltelt évek számával egyre kisebb a BUA mediánértéke (21. ábra).



19. ábra: A vizsgált nők sovány testtömege (medián) a menopauzális státusz (MSI: premenopauzális, MSII: korai perimenopauzális, MSIII: késői perimenopauzális státusz) és a posztmenopauzális státuszúak körében a menopauza bekövetkezte eltelt idő alapján számolt relatív életkor (év) szerint ( $p < 0,001$ , Kruskal–Wallis próba)



20. ábra: A vizsgált nők teljes víztömege (medián) a menopauzális státusz (MSI: premenopauzális, MSII: korai perimenopauzális, MSIII: késői perimenopauzális státusz) és a posztmenopauzális státuszúak körében a menopauza bekövetkezte eltelt idő alapján számolt relatív életkor (év) szerint ( $p < 0,001$ , Kruskal–Wallis próba).

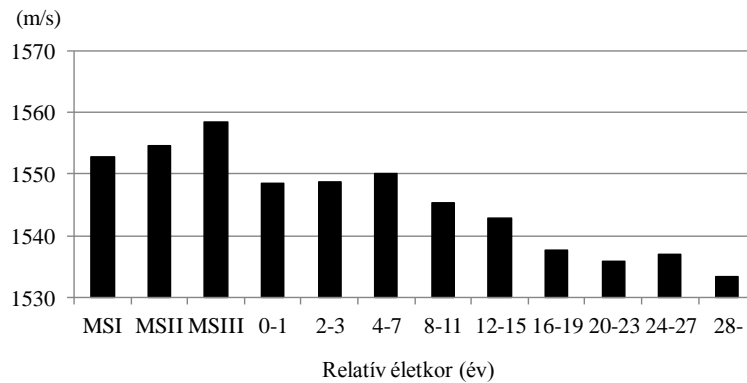


21. ábra: A vizsgált nők BUA (medián) csontszerkezeti mutatója a menopauzális státusz (MSI: premenopauzális, MSII: korai perimenopauzális, MSIII: késői perimenopauzális státusz) és a posztmenopauzális státuszúak körében a menopauza bekövetkezte eltelt idő alapján számolt relatív életkor (év) szerint ( $p < 0,001$ , Kruskal–Wallis próba).

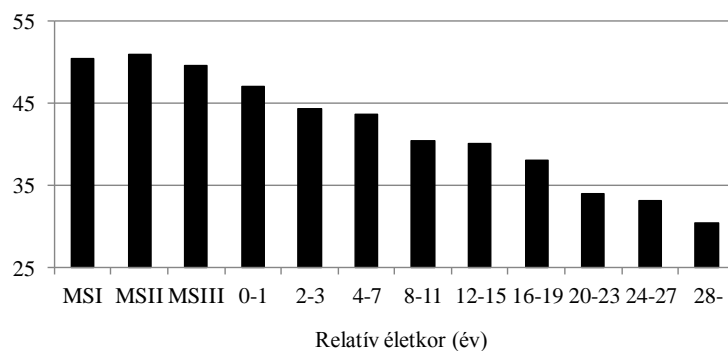
A csontszerkezet másik mutatója, a SOS mediánértéke a posztmenopauzális státusz eléréséig egyre nagyobb a változókorú nők menopauzális státusz szerint kialakított alcsoportjaiban, majd a posztmenopauzális státuszúak esetében a menopauza bekövetkezte óta eltelt évek számával az első évben, majd ezúttal is a 15. évtől kezdve fokozatosan a SOS egyre



kisebb mediánértékei jellemzik az als csoportokat (22. ábra). A csontok törékenységének jellemzésére bevezetett ún. stiffness index mediánértéke a késői perimenopauzális és posztmenopauzális státusz közötti átmenttől fokozatosan egyre kisebb, azaz egyre nagyobb csonttörési rizikót jelez a vizsgált nők csoportjában, mediánértéke a menopauza bekövetkezte óta eltelt évek számával fokozatosan csökken (23. ábra).



22. ábra: A vizsgált nők SOS (medián) csontszerkezeti mutatója a menopauzális státusz (MSI: premenopauzális, MSII: korai perimenopauzális, MSIII: késői perimenopauzális státusz) és a posztmenopauzális státuszúak körében a menopauza bekövetkezte eltelt idő alapján számolt relatív életkor (év) szerint ( $p < 0,001$ , Kruskal-Wallis próba).



23. ábra: A vizsgált nők SI (medián) csontszerkezeti mutatója a menopauzális státusz (MSI: premenopauzális, MSII: korai perimenopauzális, MSIII: késői perimenopauzális státusz) és a posztmenopauzális státuszúak körében a menopauza bekövetkezte eltelt idő alapján számolt relatív életkor (év) szerint ( $p < 0,001$ , Kruskal-Wallis próba).

A csontok törékenységét feltételezhetően befolyásolni képes reprodukciós történeti, ill. életmódbeli tényezők közötti kapcsolatrendszer elemzve megállapítható, hogy a magyar nők mintája esetében a menopauzákort, a menopauza bekövetkezte óta eltelt időt, a fizikai aktivitást, és a tápláltsági állapotot tudtuk a csontok törékenységének kockázati tényezőjeként azonosítani: a minél korábban bekövetkező menopauzával, a menopauza bekövetkezte óta eltelt idő hosszabbodásával, a minél kisebb testtömeg-index-szel és a fizikai aktivitás mértékének csökkenésével fokozódik a törékenységi index egyre kisebb értékének, azaz a csontok törékenységének valószínűsége (16. táblázat).

Változókorú nők körében a csontok törékenységének mutatója, a stiffness index és a reprodukciós történet, ill. az életmód tényezői közötti kapcsolatot elemző korábbi vizsgálatok is a fizikai aktivitásnak a csontok szerkezetére gyakorolt fontos hatására hívják fel a figyelmet, ugyanis a rendszeres fizikai aktivitást végző nők csonttörékenységi mutatója alapján a csontok törésének kockázata lényegesen kisebb, mint az azonos menopauzális státuszú, fizikai aktivitást nem végzők körében (Winters és Snow 2000, Dolan és mtsai 2006,

Weeks és mtsai 2008, Babatunde és mtsai 2011, Babatunde és Forsyth 2013, Sritara és mtsai 2014). A menopauza bekövetkezte óta eltelt idő, az életkor, a menopauzális státusz, a menopauzator, a tápláltsági állapot és a dohányzás igazoltan még azok a tényezők, amelyek a csontok törésének kockázatát befolyásolják a korábbi menopauzális vizsgálatok eredményei alapján is: az életkor előrehaladtával, a menopauza óta eltelt idő hosszabbodásával, a premenopauzális státusztól a posztmenopauzális státusz felé haladva, az egyre korábbi menopauza bekövetkeztével, az egyre kisebb testömeg-index-szel és a dohányzás mértékének növekedésével fokozódik a csontok törékenységének rizikója (Saadi és mtsai 2003, Gambacciani és mtsai 2004, Drozdowska 2006, De Oliveira és mtsai 2011). Saadi és mtsai (2003) még a terhességek számát és az iskolai végzettséget is a csontok törékenységének kockázati tényezőjeként azonosította (az alacsonyabb iskolai végzettségű, illetve nem vagy kevesebbet szült nők nagyobb csonttörési kockázatát becsülték).

16. táblázat. A stiffness index és a csontok törékenységére feltételezeten hatással lévő tényezők között végzett többtényezős lineáris regresszió elemzés statisztikai mutatói (\*: referencia kategória;  $p < 0,001$ , omnibusz teszt).

Tényező	$\beta$	SE	95% CI	p
<i>a</i> (tengelymetszet)	55,303	9,311	37,55 – 73,552	<b>&lt;0,001</b>
Életkor (év)	4,152	2,710	-1,159 – 9,463	0,125
Reprodukciós élethossz (év)	0,267	0,410	-0,537 – 1,071	0,515
Menopauzator (év)	4,741	2,056	1,653 – 7,242	<b>0,065</b>
Menopauza óta eltelt idő (év)	-4,587	2,730	-6,017 – -1,687	<b>0,070</b>
Menopauzális státusz				
( $p=0,571$ )				
Premenopauzális	3,156	10,175	-6,787 – 13,099	0,756
Korai perimenopauzális	10,459	8,338	-5,882 – 26,801	0,210
Késői perimenopauzális	4,575	7,271	-9,677 – 18,827	0,529
Posztmenopauzális*	0,000	–	–	–
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,328	0,128	0,077 – 0,579	<b>0,010</b>
Fizikai aktivitás				
( $p=0,053$ )				
Soha, ritka	-2,480	1,410	-5,245 – 0,284	<b>0,053</b>
Gyakori*	0,000	–	–	–
Dohányzás				
( $p=0,375$ )				
Nem	1,412	1,592	-1,709 – 4,534	0,375
Igen*	0,000	–	–	–

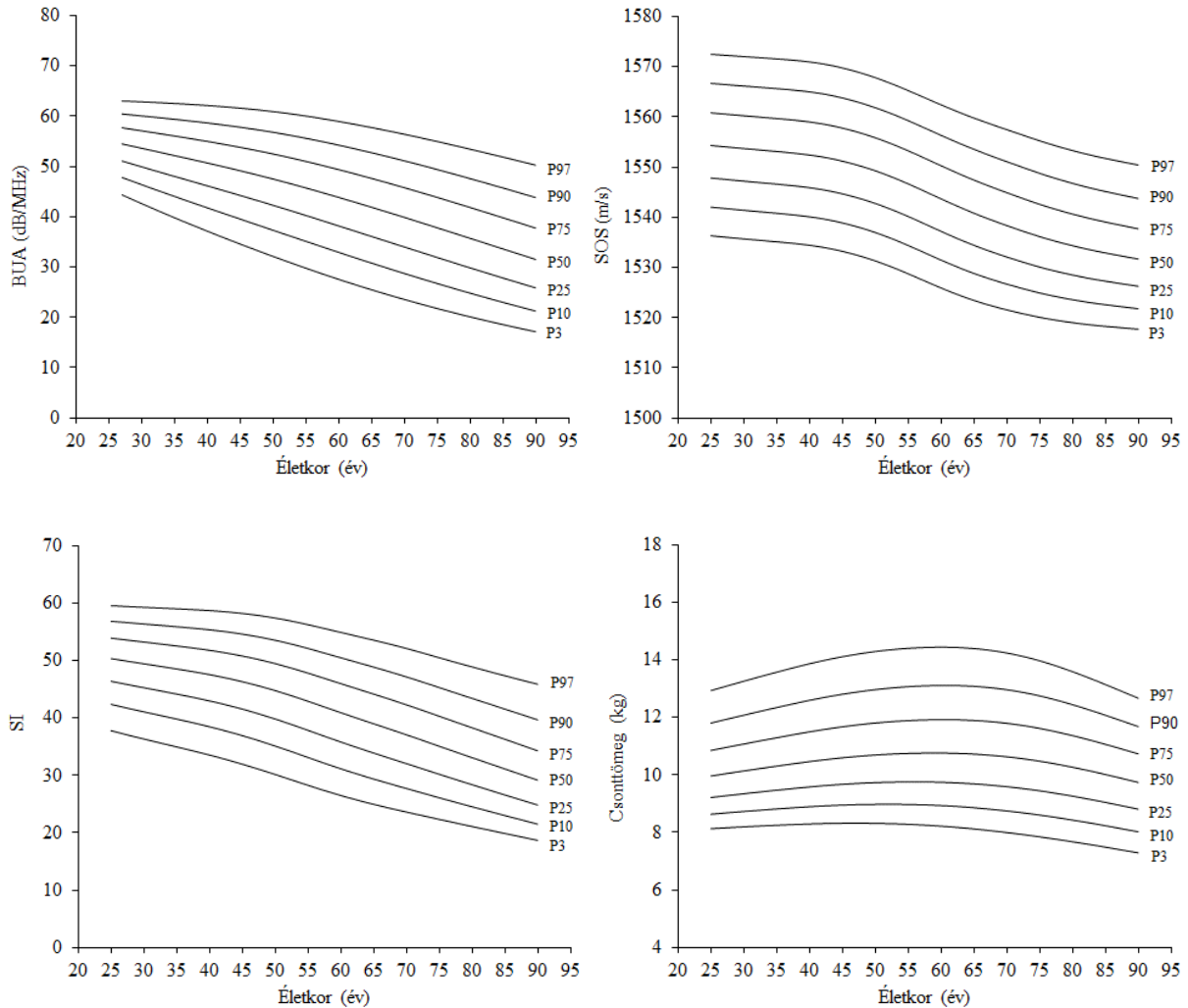
#### *A csontszerkezet változása a menopauzális átmenet során*

A DTU-one ultrahangos oszteométerrel becsülhető csontszerkezeti mutatók és a csonttömeg mutatóinak hazai referencia sorozatait (24. ábra) a menopauzális státusztól függetlenül és menopauzális státusz-besorolás szerint is megszerkesztettük a nők vizsgált korcsoportjára. A csontszerkezeti mutatók életkori és reprodukciós öregedést kísérő változásait együttesen figyelembe véve megállapítást nyert, hogy a nők csontszerkezeti és csontozat mennyiségi mutatói is jelentősen változnak a késői 40-es éveiktől kezdve, amely változás még intenzívebbé válik a 70-es évek kezdetétől: a csontok tömege jelentősen csökken, a csontok porozitása pedig jelentős mértékben fokozódik.

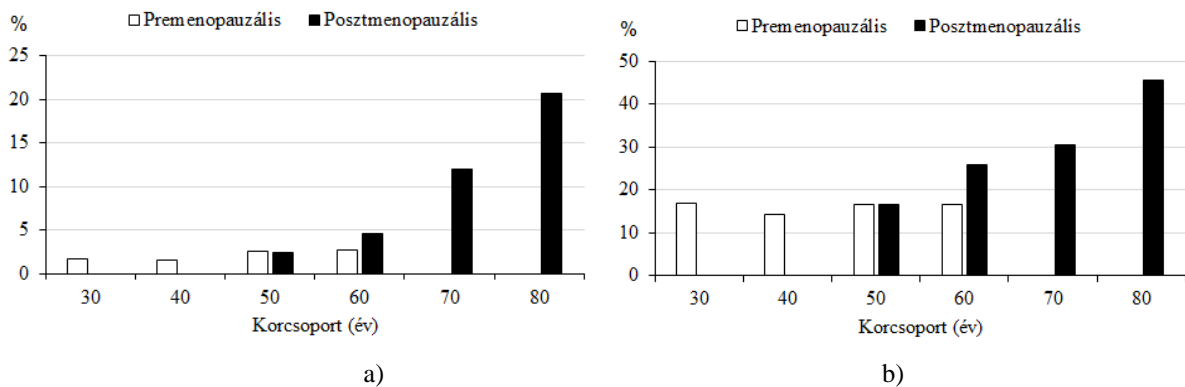
Az oszteoporózis kialakulásának kockázatát a DTU-one QUS paraméterekre Clowes és munkatársai (2006) által meghatározott kritikus értékek szerint becsültük a vizsgált nők mintájában. A vizsgált személyeket az egyedi BUA és SOS oszteometriai mutatók együttes figyelembevétel alapján soroltuk be az oszteoporózis átlagos, magas és nagyon magas kockázatával jellemezhető alcsoportokba. Az oszteoporózis kockázata a posztmenopauzális státuszú alcsoport esetében jelentősen fokozódott az életkor előrehaladtával, különösen intenzíven nőtt kialakulásának kockázata 75 éves kortól (25. ábra). Ezzel szemben a premenopauzális státusz alcsoportba sorolt nők esetében, tehát a még rendszeresen menstruáló nők esetében a csontszerkezet ezen vizsgált elváltozásának kockázata nem változott az életkor előrehaladtával, a magas kockázati csoportba sorolt nők 1,5–2,5%-os gyakorisággal fordultak elő a premenopauzális alcsoportban, míg a 14,5–17,0%-os gyakorisággal a nagyon magas kockázati alcsoportba soroltak. Összességében kijelenthetjük,

hogy a reprodukciós életszakaszban a nők átlagos 15–17%-a esetében magas az oszteoporózis kialakulásának kockázata, míg a menopauzális átmenet után a női nemi hormonok szintjének jelentős csökkenése következtében a csontszerkezet kóros porozitása kialakulásának kockázata megkétszereződik a posztmenopauzális életszakasz kezdetén, és megháromszorozódik a nők 70-es éveire.

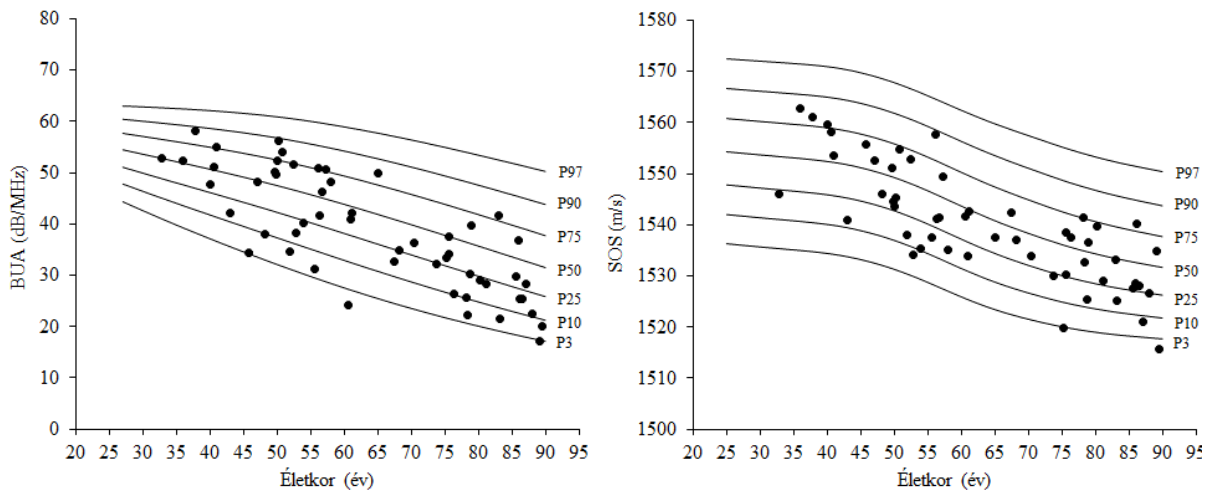
A túl korai menopauzális átmenet az oszteoporózis kialakulásának kockázatát jelentősen fokozta a teljes vizsgált életkori intervallumban (26. ábra).



24. ábra: A vizsgált QUS csontszerkezeti mutatók és a csonttömeg (kg) centilis-mintázatai 25–90 éves nőknél.



25. ábra: Az ultrahangos csontszerkezeti vizsgálat alapján az oszteoporózis magas (a) és nagyon magas kockázatával beazonosított nők előfordulási gyakorisága a menopauzális státusz alcsoportokban.



26. ábra: Korai menopauzát átélt (menopauzaker  $\leq 45$  év) nők QUS csontszerkezeti mutatói (●) a mutatók hazai referencia centilis-mintázatai tükrében.

A reprodukciós öregedést kísérő testszerkezeti változások megismerése céljából végzett elemzésünk eredményeiről a következő tanulmányokban számoltunk be:

Zsákai, A., Utczás, K., Bodzsár, É. (2013) Változókorú nők testösszetételének jellemzői. *Anthropologiai Közlemények*, 54: 25–33.

Zsákai, A., Bodzsár, É. (2016) Risk of osteoporosis and the menopausal transition. *Osteoporosis International*, közlésre benyújtva, bírálat alatt. *Impakt faktor*: 4,17

### 3.10. A női nemi hormonok koncentrációja és a testszírosság változókorú nőknél

A kövér tápláltsági állapotú emberek gyakoriságának elmúlt évtizedekre jellemző jelentős mértékű növekedése az életmód tényezőinek (a táplálkozási szokásoknak és a fizikai aktivitás tényezőinek) fontos szerepére utal az energiaegyensúly és a tápláltsági állapot kialakításában, hiszen a kövérség gyakoriságának szekuláris változása nem magyarázható csak a genetikai állományban bekövetkezett változásokkal.

A zsírszövet legfontosabb biológiai funkciói a következők:

- (1) energiaraktárként szolgál (trigliceridek formájában raktározza a fölösleges energiát, az így raktározott energia nagyon gyorsan mozgósítható),
- (2) szigetelőréteg (a bőrön keresztüli hő mozgását befolyásolja vastagsága),
- (3) mechanikai védőréteggént is funkcionál,
- (4) endokrin szervként is működik (számos hormon termelésének is a helye, mint pl. leptin, adiponektin, rezisztin, ösztrogének).

A zsírszövet mennyiségében és lokalizációjában életkorunk előrehaladtával bekövetkező változások szinte mindegyikét magyarázzák a szövetnek ezek a funkciói, hiszen például az újszülött jelentős bőralatti zsírrétege mechanikai védelmét biztosítja a szülőcsatornán való áthaladása során, a terhesség során felhalmozódó zsírraktárak az egyik legfontosabb feltételei a szülést követően hónapokon keresztül a szoptatásnak. A nők teljes reprodukciós életciklusában a női nemi hormonok termelésében bekövetkező életkori változások következtében különböző hormontermelési mintázattal jellemezhető életkori szakaszokat különíthetünk el. Ezen életszakaszok közötti átmeneteket a nemi hormonok termelésében bekövetkező változások eredményeképpen a jelentős anyagcserebeli, testszerkezeti változások, illetve ezek következményeként jelentős egészségi állapotbeli, életminőségi változások is kísérik (Kaufert és mtsai 1998, Blumel és mtsai 2000, Obermeyer 2000, Zöllner és mtsai 2005, Dennis 2007, Gallagher 2007, Shuster és mtsai 2010). Például a túl korán, illetve a túl későn bekövetkező menopauza esetében igazolt, hogy a testszerkezeti változások mellett a túl korai menopauza esetében a keringési szervrendszer betegségeinek, autoimmun

betegségeknek, az oszteoporózisnak, míg a túl késői menopauza esetében a mellrák és a centrális (törzsi) kövérség kialakulásának kockázata jelentősen megnő (Harlow és Signorello 2000, Key és mtsai 2001, Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group 2003, Li és mtsai 2003, Ossewaarde és mtsai 2005, Atsma és mtsai 2006, Shuster és mtsai 2010, Sievert és mtsai 2013, Sievert 2014).

Számos korábbi vizsgálat igazolta, hogy a testzsír tömegében és lokalizációjában a menopauzális átmenet során lejátszódó változásokat az öregedést kísérő energiaszükségletbeli csökkenés (az alapanyagcsere szintje, a hőtermelés és a fizikai aktivitás mértéke is csökken), illetve a női nemi hormonok termelődése szintjének változása okozza. Az a tény is, hogy a női reprodukív élet szakaszai közötti átmenetekben (pubertáskorban, terhesség esetén, menopauzális átmenetben) a kövérség kialakulásának kockázata jelentős mértékben fokozódik a nők más életszakaszaihoz képest, a női nemi hormonok termelődése szintjének változásai és a zsírtömeg szabályozása közötti szoros kapcsolatot igazolja. Azonban a test zsírkomponensének a menopauzális átmenetet kísérő változásainak – így például a törzsi zsírtömeg változókori növekedésének – biológiai hátterét még mindig nem teljesen ismerjük (Tóth és mtsai 2000, Poehlman 2002, Sowers és mtsai 2007).

A vizsgálat során célkitűzésünk volt a testzsírtömeg és a menopauzális státusz közötti kapcsolatrendszer elemzése. A vizsgált nők menopauzális státuszát a menstruációs történetük mutatói illetve a vizsgált minta egy véletlenszerűen kiválasztott almintájában női nemi hormonok nyálbéli koncentrációja alapján határoztuk meg.

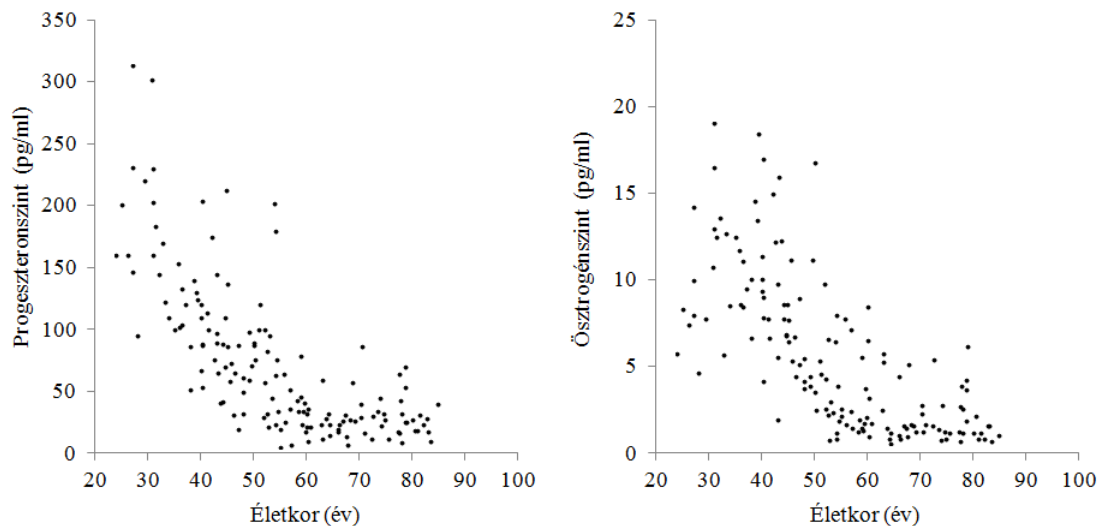
A női nemi hormonok nyálbéli koncentrációjának becslésére kiválasztott almintá esetében a menopauzális státuszbesorolást a hormonok koncentrációi alapján is elvégeztük. Annak ellenére, hogy a nőktől egyszeri alkalommal gyűjtöttünk nyálmintákat, és hogy a női nemi hormonok szintje a reprodukív életszakaszban ciklikusságot mutat, a menstruációs történet tényezői (utolsó menstruáció időpontja, átlagos ciklushossz, átlagos menstruációs vérzés hossza) alapján meghatározható volt, hogy nőknél a menstruációs ciklus mely szakaszában történt a mintavétel: a menstruáció idején, vagy a follikuláris, ovulációs, ill. luteális szakaszban. Vizsgálatunkkal az volt a célunk, hogy a menstruációs történet tényezői alapján becsült menopauzális státuszra jellemző nemi hormonok szintjétől lényegesen eltérő hormonszintekkel jellemezhető nőket beazonosítsuk, azaz: (1) azokat a menstruációs történetük alapján premenopauzális státuszúnak becsült nőket, akiknél a vizsgált női nemi hormonok szintje túl alacsony (n: 12 fő), illetve (2) azokat a már legalább egy éve nem menstruáló, posztmenopauzális státuszú nőket, akiknek a női nemi hormonok nyálbéli szintjei túl magasak (n: 26 fő) a menopauzális státuszukra jellemző átlagos értékekhez képest.

A nemi hormonok szintjét az IBL GmbH (Hamburg, Németország) 17 $\beta$ -Estradiol (RE52601) és Progesterone (RE52281) Saliva ELISA kitjeinek segítségével határoztuk meg a gyűjtött nyálmintákból. A mintagyűjtés az IBL által forgalmazott sztenderd mintagyűjtő tubusukba sztenderd módon történt: a vizsgált személyeket megkértük, hogy a mintagyűjtést megelőző legalább fél órában ne egyenek, igyanak, rágózzanak, ill. mossanak már fogat, a mintákat minden esetben délelőtt 10 és 12 óra között gyűjtöttük. A mintákat szintén a kitek forgalmazója által meghatározott sztenderd körülmények között tároltuk: -20°C fokon. A hormonok nyálbéli koncentrációjának meghatározása a mintavételt követő maximum 2 hónapon belül megtörtént. A lefagyasztott mintákat a vizsgálatok előtt szobahőmérsékletre melegítettük fel, majd lecentrifugáltuk (5–10 percig 10000 g-vel) a nyálban lévő mucinok elkülönítése érdekében, majd a tiszta felülúszóval dolgoztunk tovább. Minden minta, kontrollminta és sztenderd oldat esetében két párhuzamos mérést végeztünk el. A minták abszorbanciáját 450 nm-en, Epoch 267860 típusú fotométerrel (microtiter plate reader) határoztuk meg. Négy vizsgált személy (egy 23 éves és egy 40 éves premenopauzális státuszú, egy 50 éves perimenopauzális státuszú és egy 67 éves posztmenopauzális státuszú nő – ebben az esetben a menstruációs történet tényezőit vettük figyelembe a menopauzális

státusz becslésekor) esetében 42 napon keresztül történő, longitudinális mintavételt végeztünk, amelynek során a nők 3 naponként gyűjtötték a nyálmintáikat az elemzéseinkhez. Ez a 42 napos mintagyűjtési intervallum már mind a négy nő esetében lehetővé tette a nagyon pontos menopauzális státuszbecslést a nemi hormonok szintje alapján is, illetve lehetőséget adott arra, hogy a vizsgált női nemi hormonok menopauzális státuszokra jellemző várható tartományait meghatározzuk. Az IBL GmbH is rendelkezésünkre bocsátotta a pre- és posztmenopauzális státuszú nőkre (21 és 75 éves kor között) a menstruációs ciklus különböző szakaszaiban jellemző, általuk meghatározott hormonszint-tartományokat. Mindezek alapján a különböző menopauzális státuszokra általunk javasolt női nemi hormonok (szabad formájának) nyálbeli koncentráció-tartományai szerint (premenopauzális státusz: progeszteron koncentrációja >200 pg/ml, ösztrogén >15 pg/ml, posztmenopauzális státusz: progeszteron <90 pg/ml, ösztrogén <1,3 pg/ml) a vizsgált almintába tartozó 197 nő esetében a pre- és a posztmenopauzális státuszokba való besorolás már egyértelműen elvégezhető volt egyszeri mintagyűjtés esetében is.

A relatív zsírtömeget az abszolút zsírtömeg (kg) és a testmagasság (m) hányadosával fejeztük ki, hogy elkerüljük a többi testösszetevő komponens életkori változása által a teljes testtömeg gyakorolt hatásból adódó hibát. A csípőkerület-derékkerület arány (WHR) alapján becsültük a törzsi zsíreloszlást (WHO 1996).

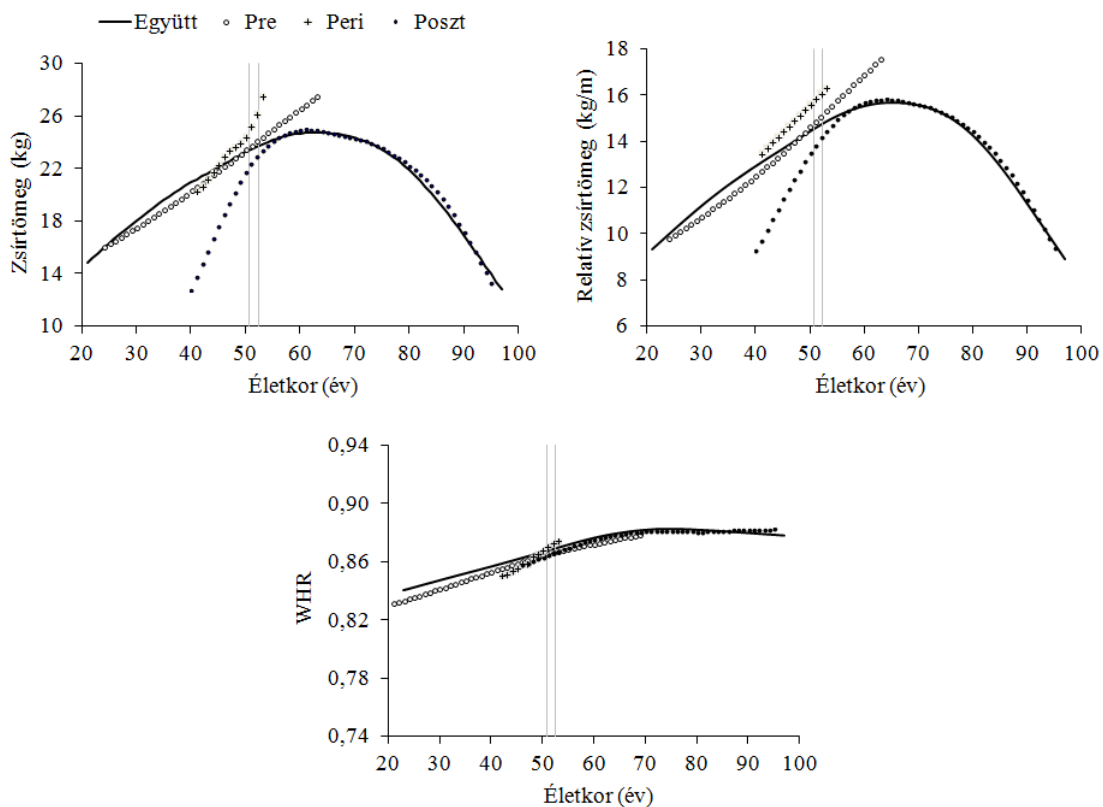
*A vizsgált női nemi hormonok szintjének életkori változásai.* A mintagyűjtés módszertana következtében (egyszeri mintagyűjtés a menstruációs ciklus teljes hosszára kiterjedően) érthető, hogy az életük reprodukív szakaszában lévő, még rendszeresen menstruáló nők alcsoportjában a vizsgált nemi hormonok nyálbeli koncentrációjának jelentősen nagyobb a variációs terjedelme, mint a már nem menstruáló, posztreprodukív életszakaszukba lépett nők esetében (27. ábra).



27. ábra: A vizsgált nők egyedi, nyálból meghatározott női nemi hormon szintjei (csak azon nők egyedi hormonszintjeit tüntettük fel, akiknél a menstruációs történet és a nemi hormonok nyálbeli koncentrációi alapján végzett menopauzális státuszbecslés nem különbözött).

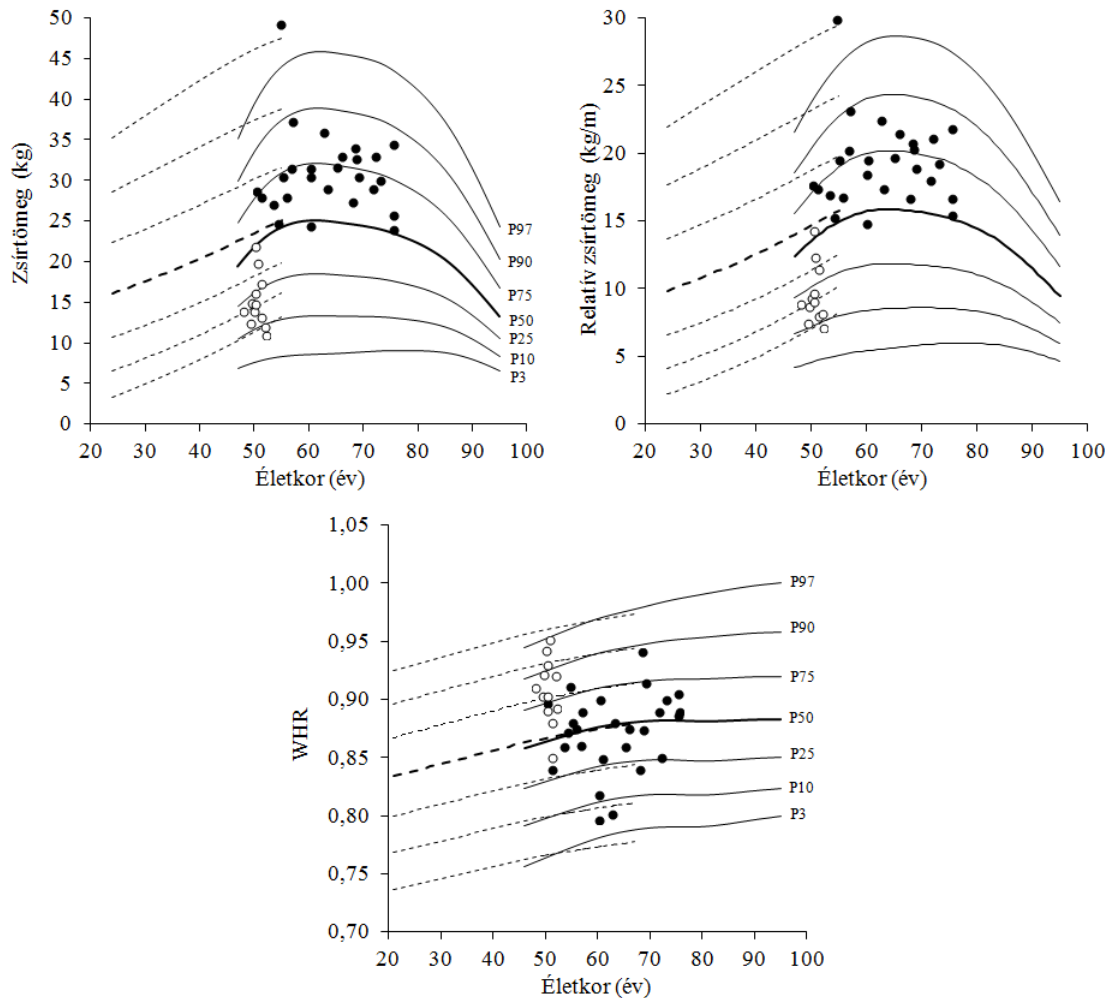
Az azonban vizsgálati eredményeink alapján megállapítható, hogy mindkét nemi hormon szintje jelentősen csökken az életkor előrehaladtával. A progeszteron esetében már a nők 40-es éveinek elején megfigyelhető ez a jelentős mértékű csökkenés a hormon nyálbeli koncentrációjában, ezzel szemben az ösztrogén hormonnál ez az életkor előrehaladtával bekövetkező csökkenés csak átlagosan a nők 40-es éveinek végén mutatható ki (27. ábra).

*Zsírtömeg, abdominális zsíreloszlás és a menopauzális státusz.* A zsírkomponens abszolút és relatív tömege az életkor előrehaladtával nagyon hasonlóan változott mind a menopauzális státusz figyelembe vétele nélkül a teljes mintára becsült 50. centilisei esetében, mind pedig a különböző menopauzális státusz alcsoportokra becsült 50. centilisek esetében. A menopauzális státusz figyelembe vétele nélkül becsült centilis-mintázat alapján elmondható, hogy a zsírtömeg mennyisége az életkor előrehaladtával növekedett a nők 60-as éveinek elejéig, majd a 70-es évek kezdetétől jelentősen csökkent. Azoknak a nőknek a zsírtömege, akiknél a menopauza a mintára jellemző menopauzákori mediánkorától lényegesen korábban következett be, jelentősen kisebb, mint az életkoruknak megfelelő zsírtömeg mediánja, míg azoknak a premenopauzális státuszú nőknek a zsírtömege, akiknél a menopauza a mintára jellemző menopauzákori mediántól lényegesen későbbi életkorban sem következett még be, jelentősen nagyobb, mint az életkoruknak megfelelő zsírtömeg medián értéke (28. ábra).



28. ábra: Abszolút (kg) és relatív zsírtömeg (kg/m) és a csípőkerület/derékkerület (WHR) index mediángörbéi a különböző menopauzális státuszú nők (Pre: premenopauzális, Peri: perimenopauzális, Poszt: posztmenopauzális státusz a menstruációs történet alapján) alcsoportjai és a teljes minta esetében – a szürke függőleges vonalak a menopauzákori mediánjának (51,60 év) 95%-os intervallumát mutatják (50,78–52,40 év).

*Zsírtömeg, abdominális zsíreloszlás és az endogén női nemi hormonok szintje.* Azoknak a menstruációs történetük alapján posztmenopauzális státuszúnak becsült nőknek a zsírtömege (a zsírtömegük abszolút és relatív mennyisége is), akiknek a vizsgált női nemi hormonok nyálbéli koncentrációja jelentősen magasabb volt, mint azoknak a kortársaiknak, akiknél a menopauza már legalább egy éve bekövetkezett, jelentősen nagyobb volt, mint a posztmenopauzális nők zsírtömegének medián-értéke. Ugyanakkor azoknak a menstruációs történetük alapján premenopauzális nőknek, akiknek a vizsgált hormonjainak a nyálbéli koncentrációja lényegesen kisebb volt, mint a még rendszeresen menstruáló kortársaiknak, az abszolút és relatív zsírtömegük is jelentősen kisebb volt, mint a premenopauzális alcsoportra jellemző életkori medián-értékek (29. ábra).



29. ábra: A vizsgált nők abszolút és relatív zsírtömegének és WHR-indexének centilis-mintázatai a (menstruációs történet alapján kialakított) pre- (---) és posztmenopauzális (—) státuszúak alcsoportjaiban és a menopauzális státuszokra jellemző nyálbéli nemi hormonok koncentrációjától jelentősen alacsonyabb hormonszintekkel rendelkező pre- (○), ill. magasabb hormonszintekkel rendelkező posztmenopauzális (●) státuszú nők egyedi zsírtömeg és WHR-index értékei (premenopauzális nők – abszolút zsírtömeg:  $p=0,003$ , relatív zsírtömeg:  $p=0,022$ , WHR:  $p=0,058$ ; posztmenopauzális nők – abszolút zsírtömeg:  $p=0,006$ , relatív zsírtömeg:  $p=0,005$ , WHR:  $p=0,910$ ; Fisher egzakt teszt).

A WHR-index-szel becsült törzsi zsíreloszlás esetében nem lehetett a menopauzális alcsoportjukra jellemző progeszteron- és ösztrogénszintektől jelentősen magasabb hormonszintekkel jellemezhető, legalább már egy éve nem menstruáló, azaz posztmenopauzális státuszú nők esetében eltérést kimutatni a teljes posztmenopauzális alcsoportéhoz képest. Ezzel szemben a még rendszeresen menstruáló, de menopauzális státuszokra jellemző progeszteron- és ösztrogénszintektől jelentősen kisebb nyálbéli koncentrációval jellemezhető nők esetében a WHR index értéke lényegesen magasabb volt, mint a premenopauzális státuszú nők életkori medián-értékei (29. ábra).

A korábbi epidemiológiai és klinikai vizsgálatok is egyértelműen igazolták, hogy a menopauzális átmenet során a nők testszerkezete (testösszetétele, zsíreloszlása, csontszerkezete, stb.), élettani mutatóik (a hipotalamusz-hipofízis-petefészek szabályozási tengely aktivitási szintjei, pszicho-szomatikus tünetek gyakorisága, szimpatikus izom-ideg aktivitásuk szintje, stb.) és anyagcseréjük számos mutatója (nyugalmi anyagcsere szintje, éhgyomri plazmabeli inzulinszintje, IGF-I szintje, lipoprotein-lipid profilja, stb.) is jelentősen megváltozik. A női testnek mindezen szerkezet- és funkcióbeli változásai, illetve az öregedést kísérő általános szomatikus folyamatai együttesen a változókorú nők életminőségének



jelentős romlását okozhatják (Matsukawa és mtsai 1998, Tornig és mtsai 2002, Liu és mtsai 2003, North American Menopause Society 2004, Sternfeld és mtsai 2005, Sowers és mtsai 2007).

A menopauzális átmenetet kísérő testszerkezeti változásokat leíró vizsgálatok egybehangzó eredményei alapján a nők zsírtömege növekszik, a zsírtömeg intraabdominális régió felé történő átrendeződése játszódik le, a sovány testtömeg csökken a csont- és izomtömeg csökkenésének következtében a nők reprodukciós életszakaszának végétől (Tóth és mtsai 2000, Douchi és mtsai 2002, Poehlman 2002, Finkelstein és mtsai 2008, Franklin és mtsai 2009, Zsákai és mtsai 2015). A zsírtömeg abszolút és relatív mennyiségének növekedésével értelemszerűen a kövér nők relatív gyakorisága is nő a menopauzális átmenet során, illetve a posztmenopauzális életszakaszban.

Ez a testszerkezeti változás azért is kiemelt epidemiológiai jelentőségű, mert a kövérséghez társuló betegségek (mint pl. az inzulinrezisztencia, glükóz-intolerancia, cukorbetegség, kardiovaszkuláris betegségek, alvási zavarok, ízületi gyulladások, bizonyos típusú daganatos megbetegedések, stb.) következtében a változókorú nők morbiditási és mortalitási mutatói is jelentősen változnak, rosszabbodnak. Ráadásul az abdominális kövérség a kövérséghez társuló betegségek kialakulásának kockázatát még tovább fokozza (WHO 2000, Florentino 2002, Jia és mtsai 2002, Cossrow és Falkner 2004, Janssen és mtsai 2004, Sullivan és mtsai 2005, Bulla és mtsai 2007, Uzuner 2009, Gadde és mtsai 2011).

Vizsgálatunk eredményei alapján megállapítást nyert, hogy a nők zsírtömegének abszolút és relatív mennyisége is szoros kapcsolatot mutat a vizsgált női nemi hormonok nyálbéli koncentrációjával, ugyanis a még rendszeresen menstruáló, de a premenopauzális nőkre jellemző progeszteron és ösztrogén hormonok szintjétől lényegesen kisebb hormonszintekkel rendelkező nők zsírtömege jelentősen kisebb volt, míg a legalább már egy éve nem menstruáló, de a posztmenopauzális státuszú nőkre általában jellemző hormonszintektől jelentősen nagyobb ösztrogén- és progeszteron-szinttel jellemezhető nők zsírtömege pedig jelentősen nagyobb volt, mint (a menstruációs történetük alapján meghatározott) menopauzális státuszuknak megfelelő alcsoportba sorolt kortársaiké. Ezzel szemben az abdominális zsíreloszlás becslésére használt WHR-index esetében csak a még rendszeresen menstruáló, de a menopauzális státuszukra jellemző átlagos nemi hormonszintektől kisebb hormonszintekkel rendelkező nők esetében volt igazolható, hogy WHR-indexük értéke jelentősen eltért, a menopauzális státuszukra jellemző korcsoportos medián-értékektől: WHR-indexük értéke jelentősen nagyobb volt, azaz az átlagostól kevesebb zsírtömegük jelentősen nagyobb része raktározódik a törzs hasi régiójára körülben, mint premenopauzális kortársaik esetében.

Összességében elmondhatjuk, hogy a nők zsírtömege és a női nemi hormonok szintje közötti összefüggések, a köztük lévő ok-okozati kapcsolatok még a reprodukzív, illetve posztreprodukzív életszakaszban sem teljes mértékben ismertek, pontosabb megismerésük további vizsgálatokat igényel. Hiszen például igazolt egyrészt a zsírszövet ösztrogéntermelő funkciója, másik oldalról viszont az átlagostól magasabb ösztrogénszintről is igazolódott, hogy a kövérség kialakulásának egyik kockázati tényezője.

A testszerkezet, a menopauzális státusz és a női nemi hormonok szintje közötti kapcsolatrendszer elemzése során nyert, fentiekben összefoglalt eredményeinkről a következő tanulmányokban számoltunk be:

Zsákai, A., Karkus, Zs., Utczás, K., Biri, B., Sievert, L.L., Bodzsár, É.B. (2016) Body fitness and endogenous sex hormones in the menopausal transition. *Maturitas*, 87: 18–26. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.02.006. *Impakt faktor: 2,94*

Zsákai, A., Bodzsár, É. (2014) A női nemi hormonok koncentrációja és a testzsírosság változókorú nőknél. *Anthropologiai Közlemények*, 56: 139–151. DOI: 10.20330/AnthropKozl.2015.56.139

### 3.11. A genetikai tényezők szerepének vizsgálata az öregedés folyamatában

A genetikai tényezők szerepét az öregedés folyamatában az autofágia egyik biomarkere, az MAP1LC3B faktor (He és mtsai 2003), illetve a sejtvázas szervezésében beöltött funkcióján keresztül a sejtek általános öregedési folyamatait befolyásoló CDC42 gén (Park és mtsai 2015) teljes RNS-ének nyálbéli koncentrációjának meghatározásával becsültük a vizsgált nők egy 150 fős almintáján. A nyálból történő RNS izolálási-tisztítási eljárást a megfelelő minőségű és mennyiségű RNS, ill. a minél kisebb koncentrációban jelen lévő DNS szennyezés együttes elérésének érdekében optimalizáltuk.

#### *RNS-izolálás és -tisztítás*

Tapasztalataink szerint az általunk bevezetett izolálási sorral a feldolgozott minták kb. 60%-ából nyerhető megfelelő integritású (RIN>7) és megfelelő koncentrációjú (>30 ng/μl) RNS oldat, ami a DNS tisztításnak köszönhetően már csak minimális DNS szennyezést tartalmaz. Az izolálás után a real time PCR-rel végzendő mennyiségi génexpressziós vizsgálat előtt javasolt a teljes genomi DNS eliminálása. Ezért a cDNS átírás első lépéseként újbóli DNS tisztítást alkalmaztunk, és a vizsgálat cDNS átírás és az autofágiás aktivitási szinttel kapcsolatban már mások által igazolt expressziós géntermék (mRNS) mennyiségi vizsgálatának optimalizálásakor igazolódott, hogy az átíró reverz transzkriptáz enzimet nem tartalmazó kontroll minták nem tartalmaznak DNS-t az átírás után, így az RNS oldatot egyértelmű, hogy a real time PCR-es mérés előttre sikerült a DNS-től megtisztítanunk.

A génexpressziós vizsgálatokhoz a pontosan 2 ml térfogatú nyálmintákat a RE-100 Oragene RNA Vial gyűjtő tubusokba gyűjtöttük a nemi hormonok nyálbéli koncentrációjának meghatározásához gyűjtött nyálminták mintavételi eljárásának megfelelően. A mintákat -20 °C fokon tároltuk. A minták RNS-izolálás és cDNS-átírás céljából végzett feldolgozása az esetek nagyobb részében a mintagyűjtést követő két héten belül megtörtént.

A nyálmintákból történő RNS-izolálás és -tisztítás általunk optimalizált protokollja a következőkben foglalható össze:

#### 1) Szükséges eszközök és anyagok:

- RNeasy Micro kit
- TURBO DNase kit
- 50°C-os vízfürdő (1h inkubálás)
- 90°C-os vízfürdő/fűtőblokk (15 min inkubálás)
- jég (10 min inkubálás)
- 70%-os etanol (szobahőmérséklet) – mili-Q vízzel készítve
- 80%-os etanol (szobahőmérséklet) – RNáz mentes vízzel készítve
- 96%-os Etanol (-20°C)
- vortex, centrifuga, 20/200/1000 μl-es pipetták

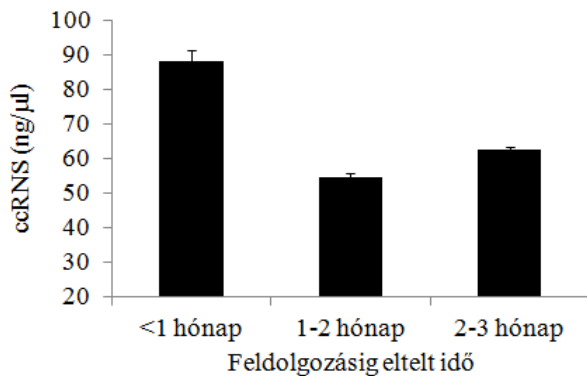
- 2) A nyálminta RE-100 Oragene RNA Vial gyűjtő tubusban 50°C-on 1 órán keresztül történő inkubálása.
- 3) A mintatartóból 2×500 μl mintát mérjünk külön 2 ml-es csövekbe (egy minta 500–500 μl-ét a 16. lépésig külön-külön kezeljük, majd csak a 16. lépésnél érnek össze). Ajánlott a maradék nyálat 1–1 ml-enként szétmérni és -20°C-on tárolni 2 ml-es csavaros, steril, RNáz mentes fagyasztó csövekben.
- 4) Inkubálás 90°C-on 15 percig.
- 5) A mintát hagyjuk szobahőmérsékleten kihűlni.
- 6) Adjunk a mintához 1/25 térfogatnyi (20 μl) semlegesítő (Neutralizer solution, RE-100 kit tartalmazza) oldatot, és erősen rázzuk össze (vortex).
- 7) A mintát tegyük 10 percre jégre (4°C, kiválás).
- 8) Centrifugáljuk a mintákat (>13000 g, 3 perc).
- 9) A tiszta felüliszót új csöbe mérjük át (pelletet nem érintve).

- 10) Adjunk hozzá kétszeres térfogatnyi (1000 µl) jéghideg 95%-os etanolt, rázzuk össze (vortex).
- 11) Inkubáljuk a mintát -20°C-on (30 perc).
- 12) Centrifugáljuk a mintákat (>13000 g, 3 perc).
- 13) A felülúszót óvatosan távolításuk el (pelletet nem érintve).
- 14) A pellet egészének feloldása 350µl RLT pufferben (RNeasy Micro kit) erős rázással (vortex)
- 15) Adjunk hozzá 350µl 70% etanolt, keverés (vortex).
- 16) A teljes elegye felvitele egy RNeasy MinElute oszlopra (mintánkénti 2 párhuzamost egymás után ugyanarra az oszlopra visszük fel).
- 17) Centrifugálás (>8 000 g, 15 sec).
- 18) Adjunk hozzá 350µl RW1 puffert (RNeasy Micro kit).
- 19) Centrifugálás (>8 000 g, 15 sec).
- 20) Az oszlopot új gyűjtőcsőbe kell tenni, majd adjunk hozzá 500µl RPE puffert (RNeasy Micro kit).
- 21) Centrifugálás (>8 000 g, 15 sec).
- 22) Adjunk hozzá 500 µl 80% etanolt.
- 23) Centrifugálás (>8 000 g, 2 perc).
- 24) Az oszlopot új gyűjtőcsőbe kell tenni, majd centrifugáljuk nyitott tetővel és maximális erővel (5 perc).
- 25) Az oszlopot új 1,5 ml-es gyűjtőcsőbe kell tenni, majd eluálás 2 × 30 µl RNáz mentes vízzel (hagyjuk mindkét 30 µl-nyi vizet az oszlopon 3–5 percig állni; ~56 µl eluátumot eredményez).
- 26) Ezt követően az intenzív DNáz (TURBO DNase) kezelést alkalmazzuk dupla térfogatban (100 µl), dupla DNázal (2 µl; óvatos keveréssel – tilos vortexelni): mintánként 10 µl puffer, 32 µl RNáz mentes víz, 2 µl DNáz összemérése, a mintákhoz adása óvatosan.
- 27) Inkubálás 37°C-on (30 perc).
- 28) Adjunk a mintához 0,20 térfogatnyi (20 µl) inaktiváló reagens oldatot (TURBO DNase kit).
- 29) A mintát szobahőmérsékleten (22°C, 5 perc) inkubáljuk.
- 30) Centrifugálás (>10 000 g, 1,5 perc).
- 31) Tiszta felülúszót új csőbe mérjük át (pelletet nem érintve, inkább a pelleten maradjon egy kis folyadék, nehogy az átkerülő szemcsék gátolják a cDNS átírást).

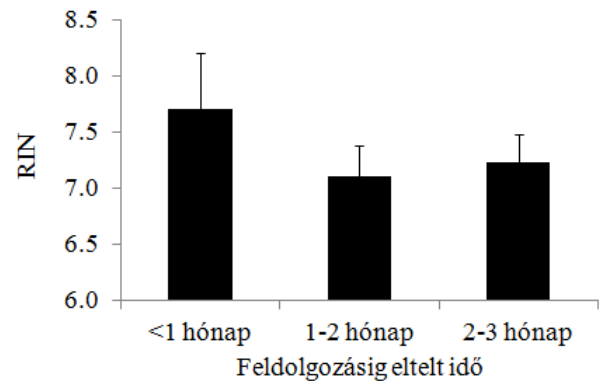
A véglegesített RNS-izolálással feldolgozott minták mintagyűjtési ideje és a feldolgozás ideje között eltelt idő, valamint a mintagyűjtés során rögzített további mintajellemzők alapján a következő következtetések vonhatók le (30–31. ábra):

- Bár a mintagyűjtő tubus forgalmazója és a további RNS izoláló kitek forgalmazói szerint is a gyűjtött nyálminták -20°C-on akár évekig is raktározhatók és felhasználhatók, mi azt tapasztaltuk, hogy a mintákat érdemes minél hamarabb feldolgozni, a -20°C-os hűtést legfeljebb egy hónapig alkalmazni (30–31. ábra).
- A gyűjtött nyálminták közül számos esetben előfordult, hogy a nyál és az RNS stabilizálására rögtön a mintavétel követően a mintához adott reagens együttese a -20°C-os fagyasztás utáni felolvasztáskor víztisztaságú volt (fagyasztásra csak azok a minták kerültek, amelyek megfelelő, azaz pontosan 2 ml mennyiségűek voltak és állaguk, színük, stb. megfelelő volt). Ezeknél a mintáknál azt tapasztaltuk, hogy az izolálás eredményeként még a 10 ng/µl-es RNS koncentrációt sem tudtuk elérni. Természetesen ezeket a mintákat a további vizsgálatokba már nem vontuk be.
- A gyűjtött minták összehasonlító elemzése azt is igazolta, hogy a nyálgyűjtő tubus használati utasításában szereplő maximum 5 perces mintavételi intervallumot feltétlenül muszáj betartani, sőt ha lehet, esetleg rövidebb idő alatt gyűjtsük a vizsgált

személyektől a mintát, mert az 5 percen túli nyálgyűjtés mintájának feldolgozásakor legtöbbször kevesebb, mint 20 ng/μl-es RNS koncentrációt tudtunk csak elérni. A cDNS átírására természetesen ezeket a mintákat sem használtuk fel.



30. ábra: A nyálmintákból izolált RNS oldat koncentrációja a mintagyűjtés és a mintafeldolgozás között eltelt idő függvényében.



31. ábra: A nyálmintákból izolált RNS integritása a mintagyűjtés és a mintafeldolgozás között eltelt idő függvényében.

#### cDNS-átírás

A génexpressziós vizsgálatához szükséges cDNS átírását a Qiagen QuantiTect Reverse Transcript kit utasításainak megfelelően végeztük el a kittel azoknál az RNS izoláció során nyert RNS mintáknál, amelyek RNS koncentrációja és integritása is a hasonló – humán nyálból történő RNS-izoláción alapuló – vizsgálatok eredményei alapján megfelelő volt (cc>30 ng/μl és RIN>7, n=58 minta – 7 mintát ebből GAPDH vizsgálat beállítására, 9 mintát pedig a végső vizsgálatához szükséges gének kiválasztásához használtunk fel, összesen 42 mintával tudtuk a tényleges génexpressziós vizsgálatokat elvégezni; 17. táblázat).

#### Kvantitatív génexpressziós elemzés

Az így nyert teljes alminták cDNS-ének felhasználásával végzett valós idejű kvantitatív PCR-el történő relatív génexpressziós vizsgálatok kivitelezése előtt egy 7 fős almintán teszteltük a leendő génexpressziós vizsgálatban majd háztartási géneként szereplő GAPDH gén mennyiségi vizsgálatát Applied Biosystem (Life Technologies) 7300 Real Time PCR műszeren. A végleges izolálási eljárás e tesztelés során is sokkal jobb hatásfokúnak bizonyult, mint a végleges optimalizálás előtti változat, mert ebben az esetben mind a 7 minta 32-es Ct értéktől kisebb értéket mutatott, szemben a korábbi vizsgálatok 38–40-es értékeivel.

Az RNS cDNS-re történő átírásához oligo(dT) és random hexamer primer eleggyel is kísérletet tettünk a 7 minta esetében, azonban várakozásainkkal ellentétben a random hexamer eleggyel történő átírás nem hogy jobb, hanem rosszabb eredménnyel zárult, mint a kitben szereplő eredeti oligodT eleggyel, ezért az átírást erre az elegyre véglegesítettük.

Az autofágiás aktivitási szint és a sejtek általános öregedési folyamatainak vizsgálatához referenciagénként használható gének listájából (CORO1A, CDC42, CTSD, CTSH, CTSS, B2M, UBC, RPL13A, CDKN1B, YWHAZ, TBP, HPRT1, ACTB) az öregedés és az autofágiás aktivitás molekuláris biológiai vizsgálatainak legfrissebb szakirodalmi alapján 4 referencia gént tudtunk vizsgálatainkhoz kiválasztani:

- B2M (béta-2-mikroglobulin gén; katalógus-szám: 4331182, kit azonosító: Hs00984230\_m1, Life Technologies),
- GAPDH (gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenáz gén; katalógus-szám: 4331182, kit azonosító: Hs99999905\_m1, Life Technologies),

- HPRT1 (hipoxantin foszforiboziltranszferáz 1 gén; katalógus-szám: 4331182, kit azonosító: Hs99999909\_m1, Life Technologies),
- TBP (TATA-box kötő fehérje gén; katalógus-szám: 4331182, kit azonosító: Hs00427620\_m1, Life Technologies).

17. táblázat. A génexpressziós vizsgálatba bevont nők életkora és RNS-mintájuk biometria paraméterei.

Azonosító	Életkor (év)	RNS cc (ng/μl) #ND	A 260/280	A 260/230	RNS cc (ng/μl) #1	RIN #1	RNS cc (ng/μl) #2	RIN #2
3325	27	53,21	1,90	1,01	34,15	8,2	23,40	8,2
3362	32	107,68	1,88	1,38	61,00	8,8	51,80	9,3
3316	36	62,36	1,78	0,72	16,90	7,8	22,89	7,8
2317	37	56,62	1,79	1,24	35,31	8,4	43,79	NM
2314_A	40	84,58	1,94	1,33	75,04	8,5	78,96	8,4
2314_B	40	155,27	1,96	1,76	123,80	9,1	121,50	NM
2319	42	28,91	1,82	0,53	10,49	8,3	13,67	8,1
1782	43	42,32	1,80	0,80	11,93	7,3	35,94	NM
3334	43	125,88	1,92	0,78	80,56	7,5	73,43	6,8
1584	44	71,96	1,84	0,74	70,07	8,2	51,23	8,7
1769	44	71,61	1,75	0,81	54,47	7,4	46,18	7,6
3314	44	23,89	1,57	0,82	16,60	6,8	12,00	8,3
3327	45	93,02	1,96	1,22	66,37	8,3	64,70	7,1
3354	45	138,08	1,91	1,16	97,70	9,2	101,00	9,3
3364	45	114,43	1,86	1,09	51,84	9,1	64,03	9,1
2313	47	55,03	1,90	0,44	15,69	7,5	14,60	7,8
3348	47	77,15	1,80	0,34	27,90	6,2	29,20	6,8
2310	48	30,04	1,97	0,37	20,76	8,2	17,05	9,1
2325	48	96,50	1,86	1,07	49,60	8,2	41,76	8,4
3333	48	59,81	1,82	0,74	20,83	8,6	44,85	7,6
2316	49	77,84	1,82	1,18	36,50	8,4	83,99	8,7
3302	49	203,93	1,98	1,96	112,69	7,2	120,43	7,3
1592	50	61,66	2,07	0,40	50,85	8,8	67,20	8,2
1412	51	77,87	1,88	1,40	28,62	7,5	NM	NM
3340	51	48,36	1,73	0,83	22,32	7,7	20,74	8,2
3309	54	84,27	1,99	1,47	60,07	7,6	72,21	7,5
1411	55	45,75	1,87	1,19	45,66	8,1	36,06	7,8
3305	59	110,19	1,84	1,48	30,97	8,9	33,53	8,4
3368	59	75,28	1,87	1,16	63,11	7,4	20,17	8,1
1691	61	82,52	1,88	1,01	62,40	8,7	74,85	8,1
3304	65	59,11	1,74	0,46	44,94	7,5	38,00	7,4
3303	66	151,77	1,87	1,50	64,50	8,1	72,93	7,8
1079	69	83,18	1,90	0,37	70,80	7,1	65,02	6,6
1757	70	184,19	2,02	1,63	131,52	NM	123,40	8,2
1585	72	42,51	1,85	0,76	46,78	9,2	41,03	9,3
845	74	54,28	1,86	0,85	25,13	7,3	19,49	7,2
847	75	154,82	1,95	0,60	84,43	8,4	109,60	8,3
1675	75	78,19	1,90	1,33	46,10	8,4	41,02	8,5
1784	77	56,43	1,77	0,69	17,24	7,3	19,59	7,8
1402	78	106,63	1,97	0,40	54,02	8,7	66,45	8,0
1682	78	89,01	2,01	0,38	63,13	9,2	49,69	8,8
837	84	127,98	1,75	1,36	14,48	8,3	20,52	7,8

RNS cc (ng/μl) #ND: NanoDrop műszerrel mért RNS koncentráció, A 260/280 és A 260/230: a 260 nm-en és 280/230 nm-en mért abszorbancia hányadosa, RNS cc (ng/μl) #1 and #2: Agilent microchip-pel mért parallel RNS koncentrációk, RIN #1 and #2: Agilent microchip-pel mért parallel RNS integritási paraméterek

Mindezek alapján elvégeztük az RNS koncentráció és integritás alapján cDNS-átírást, majd mennyiségi génexpressziós vizsgálatokra alkalmasnak ítélt almintán a valós idejű kvantitatív PCR-es vizsgálatokat a négy referenciagén mellett az autofágiás aktivitási szint

szabályozásában részvevő MAP1LC3B gén és a sejtek általános öregedési folyamatait befolyásoló CDC42 génextpressziójának mennyiségi meghatározását. A PCR-es vizsgálatainkat a Life Technologies (Applied Biosystems) StepOnePlus Real-Time készülékén végeztük el a gyártó által tervezett TaqMan génextpressziós kitekkel a két célgén esetében:

- CDC42 (sejt osztódási ciklus – cell division cycle 42 gén, katalógus-szám: 4331182, kit azonosító: Hs00918044\_g1, Life Technologies),
- MAP1LC3 (mikrotubulus-asszociált fehérje 1 könnyű láncának 3 béta génje; katalógus-szám: 4331182, kit azonosító: Hs00917683\_m1, Life Technologies).

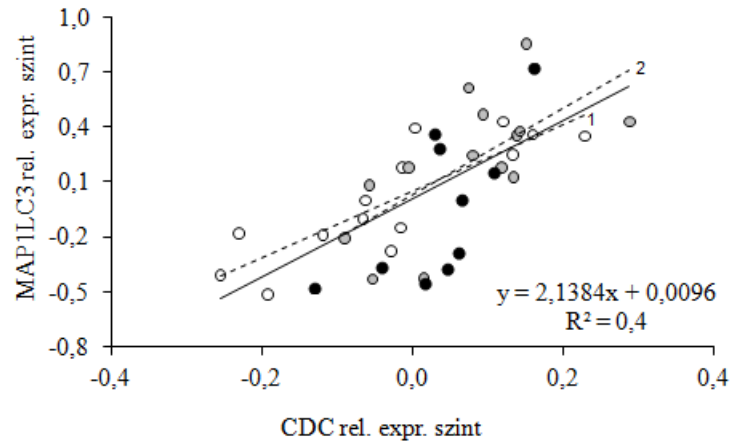
A lehetséges referencia géneknek választott gének expressziós stabilitásának elemzése, és ezek alapján a vizsgálathoz szükséges végső referencia gének kiválasztása (HPRT1, TBP, GAPDH) a qbase+ software segítségével történt a négy referencia gén „jelölt” közül (Vandesompele és mtsai 2009). A referencia gének kiválasztásakor figyelembe vettük Hellemans és Vandesompele (2014) ajánlását, miszerint ajánlott egy ilyen ún. „pilot study” keretében a leendő vizsgálatban szereplő korcsoport-eloszlásnak megfelelően kell mintákat választani (3–3–3 mintát a 26–45 évesek, a 46–65 évesek és a 66–85 évesek korcsoportjaiból, 18. táblázat), hogy a kiválasztott gének nehogy csak az egyik korcsoportban expresszálódjanak stabilan. A célgének relatív expressziós szintjének értékeit is a qbase+ software segítségével becsültük (Vandesompele és mtsai 2009). A referencia gének stabilitásának mutatója ( $M=0,907$ ) alapján, amely érték javasolt, hogy 1-től kisebb értékű legyen, végrehajthattuk génextpressziós vizsgálatunkat. Az egyedi génextpressziós (logaritmikus transzformáció után) szintek és az életkor közötti kapcsolatrendszer Spearman korreláció becsülésével elemeztük.

18. táblázat. A génextpressziós vizsgálatban résztvevő nők almintájának életkori és menopauzális státusz szerinti megoszlása.

	Korcsoport (év)		Menopauzális státusz	Menopauzális státusz	
	n	%		n	%
1: 26–45	14	33,3	premenopauzális	14	33,3
2: 46–65	17	40,5	perimenopauzális	13	31,0
3: 66–85	11	26,2	posztmenopauzális	15	35,7
Összesen	42	100,0	Összesen	42	100,0

#### *CDC42 és MAP1LC3 gének expressziós szintje közötti kapcsolatrendszer jellemzése*

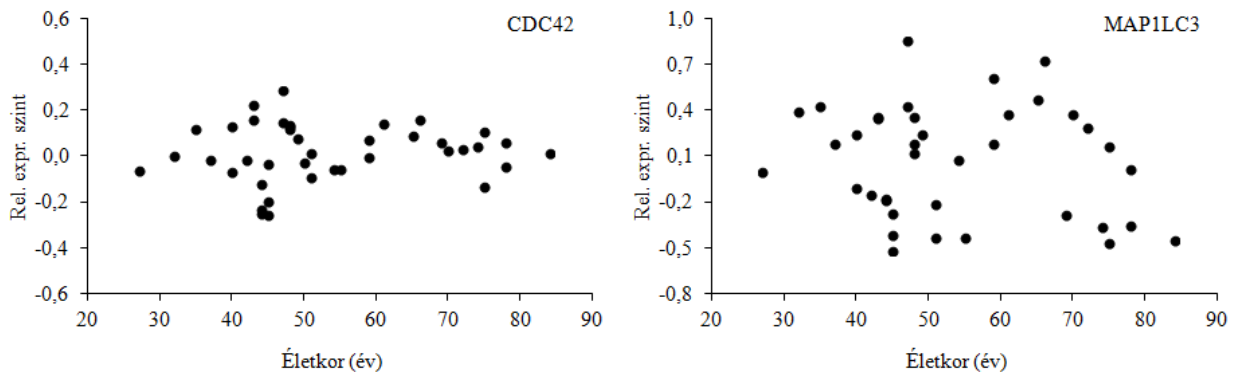
A két vizsgált, szakirodalmi adatok alapján öregedési folyamatokhoz kapcsolódó gén expressziós szintje között a teljes mintában egy erős, pozitív kapcsolatot (Spearman korrelációs koefficiens:  $r=0,733$ ) tudunk igazolni (32. ábra). Azonban a két gén kifejeződésének kapcsolata az életkorral jelentős mértékben változott, hiszen a pozitív kapcsolatot közöttük csak a két fiatalabb korcsoport esetében tudtuk csak leírni (1. korcsoport:  $r=0,864$ , 2. korcsoport:  $r=0,750$ ), a legidősebbek korcsoportjában már nem mutatható ki kapcsolat a két vizsgált gén expressziós szintje között.



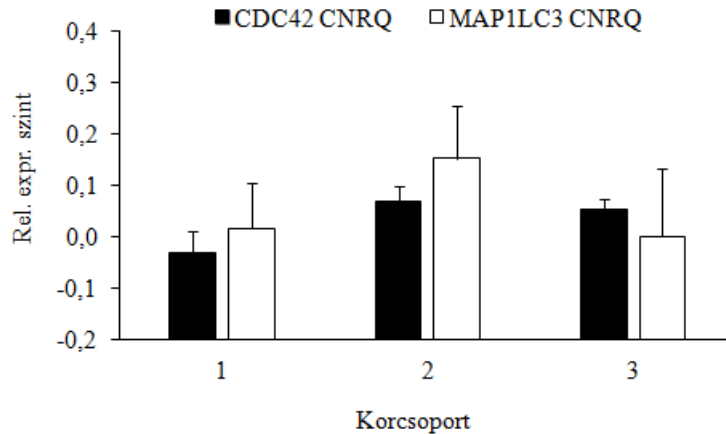
32. ábra: A CDC42 és MAP1LC3 gének egyedi relatív expressziós szintjei (Spearman korrelációs koefficiens: teljes minta –  $r=0,733$ ,  $p<0,001$ , 1. korcsoport (○):  $r=0,864$ ,  $p<0,001$ , 2. korcsoport (◐):  $r=0,750$ ,  $p=0,002$ , 3. korcsoport (●):  $r=0,318$ ,  $p=0,340$ , —: lineáris regresszió egyenese a teljes mintára, a regresszió egyenletét csak a teljes mintára tüntettük fel, - - -: lineáris regresszió egyenesei az 1. és 2. korcsoportban).

### A CDC42 és MAP1LC3 gének expressziója és az életkor

Vizsgálati eredményeink alapján megállapítható, hogy a MAP1LC3 gén relatív expressziós szintje a vizsgált mintában nagyobb variabilitással jellemezhető, mint a CDC42 gén esetében (33. ábra). Regressziós elemzésünk alapján egyik vizsgált célgén esetében sem tudtuk egyértelműen a gén expressziós szintjének életkori változását igazolni ( $p>0,05$ ), azonban megállapíthatjuk, hogy a három korcsoport esetében az életkor és a gének expressziós szintje közötti tendencia jelentősen eltért mind a CDC42, mind pedig a MAP1LC3 gén esetében is (33. ábra). A MAP1LC3 gén kifejeződésének átlagos szintje nem mutatott jelentős különbséget a három korcsoport között, azonban a CDC42 gén expressziós szintje esetében kijelenthetjük, hogy a legfiatalabbak (46 évestől fiatalabbak) korcsoportjának CDC42 expressziós szintje jelentősen elmaradt a másik két korcsoportba sorolt, 45 évestől idősebb nők szintjétől (34. ábra).



33. ábra: A CDC42 és MAP1LC3 gének egyedi relatív expressziós szintjei (Spearman korrelációs koefficiens: CDC42 –  $r=-0,058$ ,  $p=0,721$ ; MAP1LC3 –  $r=-0,165$ ,  $p=0,323$ ).

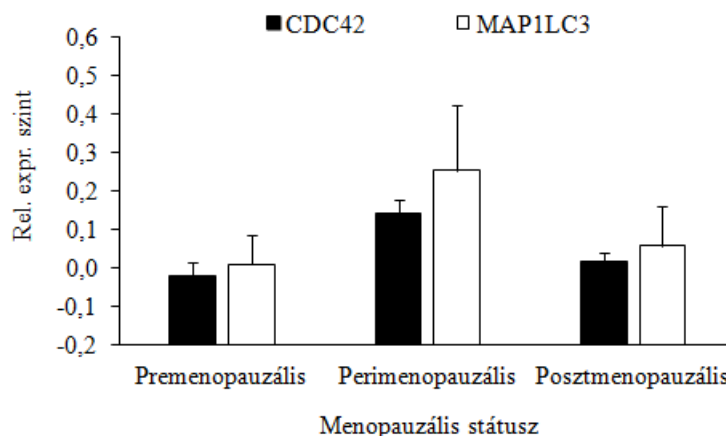


34. ábra: A CDC42 és MAP1LC3 gének átlagos (+SE) génexpressziós szintjei a vizsgált korcsoportokban (a korcsoportok életkori határait a 18. táblázat tartalmazza; ANOVA: CDC42 –  $p=0,080$ , MAP1LC3  $p=0,523$ ).

#### A CDC42 és MAP1LC3 gének expressziója és a reprodukív öregedés

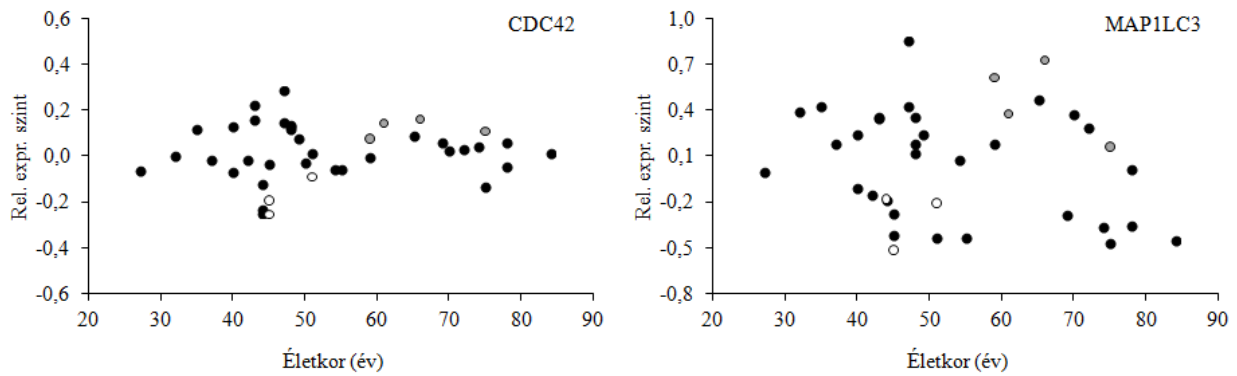
A MAP1LC3 gén átlagos expressziós szintje nem különbözött jelentősen a menopauzális státusz szerint kialakított alcsoportokban (35. ábra). Ezzel szemben megállapítást nyert, hogy a CDC42 gén átlagos relatív expressziós szintje a perimenopauzális státuszú nők alcsoportjában statisztikailag igazolhatóan nagyobb volt, mint a még rendszeresen menstruálók, illetve a legalább már egy éve nem menstruálók alcsoportjában (35. ábra).

Az öregedési folyamatokhoz kapcsolódó gének kifejeződése és az endokrin státusz (a korábbiakban leírt módon becsültük a nőknél az ösztrogén és progeszteron hormonok szabad nyálbeli koncentrációját, és soroltuk be a vizsgált személyeket endokrin státusz alcsoportokba) közötti kapcsolatrendszer jellemzésekor nyert vizsgálataink eredményeink alapján megállapítható, hogy a menopauzális státuszuknak megfelelő női nemi hormonszintektől lényegesen eltérő nemi hormonszintekkel jellemezhető nők génexpressziós szintjei is feltételezhetően eltérőek normál nemi hormon szintekkel jellemezhető kortársaikétól (36. ábra). Tendenciáját tekintve elmondható, hogy az átlagostól magasabb nemi hormon szintekkel jellemezhető nők esetében a két vizsgált gén expressziós szintje magasabb, míg az átlagostól kisebb nemi hormon szintekkel jellemezhetőek alcsoportjának génexpressziós szintje elmaradt a kortársaikétól. Azonban a vizsgált minta nagysága, a menopauzális státuszukra átlagosan jellemző nemi hormonszinttől jelentősen eltérő hormonszintekkel rendelkező nők nagyon kicsi létszáma együttesen nem tette lehetővé, hogy ezt a megfigyelést statisztikailag is igazolható módon megerősíthessük.



35. ábra: A CDC42 és MAP1LC3 gének átlagos relatív expressziója (+SE) a menopauzális státusz szerint kialakított alcsoportokban (ANOVA: CDC42 –  $p=0,021$ , MAP1LC3  $p=0,394$ ).





36. ábra: A CDC42 és MAP1LC3 gének egyedi relatív génexpressziós szintje és az endokrin státusz (●: női nemi hormonok szintje a menopauzális státusznak megfelelő, ○: női nemi hormonok szintje a menopauzális státusznak megfelelőtől lényegesen alacsonyabb, ◐: női nemi hormonok szintje a menopauzális státusznak megfelelőtől lényegesen magasabb).

A fentiekben összefoglalt génexpressziós vizsgálataink számos újdonságot tartalmaznak, többek között a vizsgált szövetminta (nyálminta) kvantitatív génexpressziós vizsgálatokba történő bevonása miatt. Eredményeinkből készült tanulmányainkat a PlosOne tudományos folyóirathoz, illetve az Anthropologiai Közlemények szerkesztőségéhez küldtük be megjelentetésre:

Zsákai, A., Utczás, K., Szabó, A., Takács, K.V., Sipos, R., Bodzsár, E. (2016) The relationship between reproductive and biochemical ageing in the menopausal transition. *PlosOne*, közlésre benyújtva, bírálat alatt. *Impakt faktor: 3,53*.

Zsákai, A., Utczás, K., Szabó, A., Takács, K.V., Sipos, R., Bodzsár, E. (2016) A genetikai tényezők szerepének vizsgálata az öregedés folyamatában a menopauzális átmenet időszakában. *Anthropologiai Közlemények*, közlésre benyújtva, bírálat alatt.

## 4. A kutatás új tudományos eredményeinek összefoglalása

A kutatásunkat megelőzően a magyar női reprodukciós élet mutatói közül szinte csak a reprodukciós élet kezdetét jelölő menarche bekövetkezésének életkorára vonatkozóan állt reprezentatív vizsgálatok alapján információ rendelkezésünkre. A reprodukciós életszakasz végét jelölő menopauzakra vonatkozóan mindeztidáig csak menstruációs zavarokra panaszkodó, ezért menopauza klinikákat felkereső nők kis létszámú mintái vizsgálatának eredményei szolgáltattak hazánkban információt, a további reprodukciós mutatókra vonatkozóan nem történt napjainkig hazai adatgyűjtés. Ráadásul az életmód tényezői, ill. a szocio-ökonómiai státusz és a reprodukciós történet jellemzői, a menopauzát kísérő pszichoszomatikus tünetek gyakorisága, a nők változókori testszerkezete közötti kapcsolatrendszerre vonatkozóan eddig nagyon kevés hazai információval rendelkezünk. Remélhetőleg e hiányosságot pótolva kutatási eredményeink a menopauzális átmenet kísérő betegségek kialakulásának megelőzését, a betegségek későbbi életkorokra való kitolását megcélzó prevenciók programok kialakításához fontos információkat szolgáltathatnak.

A kutatásunk eredményei alapján meghatároztuk a *női reprodukciós élet mutatóinak hazai jellemzőit*:

- A menarchekor elmúlt évszázadra jellemző szekuláris csökkenését a korábbi, status quo módszerrel gyűjtött adatokból levezett és a mostani vizsgálat alapján retrospektív úton becsült menarchekor mutatók nagyon hasonlóan írják le, miszerint is az 1920-as években születettek 14,0 éves átlagos menarchekorához képest az 1970-es években születettek esetében az első menstruáció életkora átlagosan 12,7 éves korban következett be.
- Sem a menstruációs ciklus hossza, sem a menstruációs vérzés hossza nem mutatott jelentős szekuláris változást a vizsgált intervallumban. A reprodukciós történet e két mutatójának egyike sem változik lényegesen a pubertáskor és a menopauzális átmenet között, azonban az átmenet során a ciklusok és a vérzések hossza és variációja is lényegesen megnő.
- A menopauzák a magyar nők esetében is az európai népekre átlagosan jellemző életkorban következnek be, a menopauzák mediánja 51,59 év hazánkban. A vizsgált közel fél évszázad során a magyar átlagos menopauzák lényegesen nem változott.
- A perimenopauzális életszakasz átlagosan kb. 3 évvel a menopauza bekövetkezése előtt jelentkezik a magyar nőknél.
- A nők reprodukciós életkori szakaszának hossza átlagosan 2 évvel meghosszabbodott a vizsgált 40 év során hazánkban.

*Az életmód tényezői, ill. a szocio-ökonómiai státusz és a reprodukciós történet mutatói közötti kapcsolatrendszer* jellemezve megállapítást nyert, hogy

- a terhességek száma, a perimenopauzális életkorra jellemző menstruációs ciklusok hossza és a születési kohorsz mutatott jelentős kapcsolatot a korai menopauza kialakulásának kockázatával.
- A menstruációs ciklus és a menstruációs vérzés hossza a menopauzális átmenet korában, a menarchekor, a menstruációs ciklus változókori rendszertelenné válásának életkora, a menopauzális státusz és a születési kohorsz esetében igazolódott a kapcsolat a változókori kövérség kialakulásának kockázatával.
- A hormontartalmú fogamzásgátló szerek valaha történt szedése, a menstruációs ciklus rendszertelensége, a menopauzális státusz és a menopauzák változókori nők testzsírjának eloszlására gyakorolt hatását tudtuk igazolni.

- A hormontartalmú fogamzásgátlók valaha történt szedése mellett a menopauzális státuszt a változókori abdominális kövérség fontos kockázati tényezőjeként írtuk le.
- A rosszabb szocio-ökonómiai helyzet a magyar nők esetében a korai menopauza, míg a férjezett családi állapot a későbbi menopauza megjelenésének valószínűségét növeli; fiatal felnőttkori és felnőttkori minél ritkább hús fogyasztás, ill. a gyermek- és felnőttkori minél ritkább tejtermék-fogyasztás és a dohányzás növeli a korai menopauza kialakulásának kockázatát.
- A menopauzát kísérő *pszicho-szomatikus tünetek* hat csoportját tudtuk azonosítani: az izom- és ízületi fájdalmak, zsibbadás; a szomatikus diszkomfort; a pszicho-szociális tünetek; a fizikális erő romlása és a szexuális érdeklődés elvesztése; a húgyutakat érintő szöveti atrófiás tünetek és a vazomotoros tünetek csoportjait. A fizikai aktivitás mértéke és a születési kohorsz mutatott szignifikáns kapcsolatot a menopauzális tünetek gyakoriságával.
- Vizsgálati eredményeink alapján az elemzésbe bevont testszerkezeti, életmódbeli, szocio-ökonómiai és reprodukciós történeti mutatók közül a következő tényezők gyakorolnak a magyar nők esetében jelentős hatást a menopauzális átmenet kísérő pszicho-szomatikus tünetek gyakoriságára: a menopauzákör, a fizikai aktivitás szintje és a születési kohorsz, ugyanis minél később következik be a menopauzákör ill. minél nagyobb a fizikai aktivitás mértéke, annál ritkábban élnek át pszicho-szomatikus tüneteket a nők a menopauzális átmenet idején, illetve az 1920-as és 1930-as években született nők ritkábban éltek át menopauzális átmenethez kapcsolódóan pszicho-szomatikus tüneteket, mint az 1940-es és 1950-es években születettek.

Vizsgálati eredményeink is megerősítették, hogy a nők *változókori testszerkezeti változásai* közül legintenzívebb

- a csonttömeg és -sűrűség csökkenése, ami egyúttal a csontok törékenységének fokozódását is okozza,
- a zsírtömeg növekedése és a zsírfrakció elhelyezkedésének átrendeződése a törzs régió felé.
- Eredményeink alapján megállapítható, hogy a sovány testtömeg és annak abszolút csonttömeg komponense közvetlenül a menopauza bekövetkeztét megelőzően csökkent, míg a zsírtömeg növekedése már a menopauzális átmenet korábbi időszakában a perimenopauzális stádium idejében megfigyelhető.
- Megállapítást nyert, hogy minél korábban következik be a menopauza, annál hangsúlyosabban, intenzívebben jelentkeznek a testszerkezetnek ezen változásai a menopauzális átmenet korában.
- A nők testszerkezetének mutatóit a menopauza óta eltelt idő függvényében értékelve kijelenthetjük, hogy a zsírtömeg időskori intenzív csökkenése a menopauzát követő 15. évtől kezdve fokozottan jelentkezik, míg a csont- és izomtömegnek ez az időskori csökkenése, a csontok törékenységének jelentős mértékű fokozódása már a menopauza bekövetkezése utáni 10. évtől megfigyelhető.
- A csontok fokozott törékenységének fő kockázati tényezőjeként a korai menopauzákört, a menopauza bekövetkezése óta eltelt minél hosszabb időt, a túlságosan kis mértékű fizikai aktivitást és az alultáplált tápláltsági állapotot tudtuk beazonosítani a vizsgált nők mintája esetében.
- A vizsgált nők ultrahangos csontszerkezeti vizsgálatunk eredményei alapján megállapítást nyert, hogy az oszteoporózis kialakulásának kockázata a premenopauzális státuszú nők körében az életkorral nem változik, átlagosan 15–17%-os gyakoriságú körökben a csontszereket ezen rendellenességének kockázata. A menopauza

bekövetkezéssel, illetve 70 éves kortól kezdve az osteoporózis kialakulásának kockázata jelentősen növekszik a nők esetében.

A női nemi hormonok nyálbeli koncentrációja és a test zsírosságának mutatói közötti kapcsolatrendszer megismerése céljából végzett elemzésünk eredményei alapján megállapítást nyert, hogy

- a női nemi hormonok szintjében az életkor előrehaladtával bekövetkező csökkenés a menopauzákori mediánjától lényegesen fiatalabb korban (átlagosan legalább 5–10 évvel korábban, mint a változókori utolsó menstruációs ciklus) igazolódott mindkét vizsgált hormon, a progeszteron és az ösztrogén hormon esetében is vizsgált mintában. Mindezek alapján, fontos lenne, hogy a neuroendokrin rendszer öregedésének ez a korai indikátora minél több nő esetében vizsgálható, felismerhető legyen, hiszen ez az élettani változás segíthet a reprodukív életszakasz végének és a menopauzális átmenetet kísérő testszerkezeti és funkcionális változásoknak az előrejelzésében.
- Továbbá a menopauzális átmenetet túl korán átélő nők zsírtömege jelentősen kisebb, mint a még rendszeresen menstruáló kortársaik zsírtömege, míg azoknak a premenopauzális státuszú nőknek a zsírtömege, akiknél a menopauza a mintára jellemző menopauzákori mediántól lényegesen későbbi életkorban sem következett még be, jelentősen nagyobb, mint már legalább egy éve nem menstruáló, posztmenopauzális státuszú kortársaik zsírtömege.

Azok alapján, hogy mind a túl korai, mind pedig a túl késői menopauza egészségi állapotra gyakorolt negatív hatásai igazolódtak, illetve a menopauzális státusz, az endokrin státusz, a testösszetétel és a különböző betegségek kialakulásának kockázata között számos összefüggést sikerült már igazolni, a változókori tudatosabb testtömeg-kontroll és a változókori nők testösszetétele és tápláltsági állapota folyamatos szűrővizsgálatai hozzájárulhatnak a nők menopauzális átmenetet kísérő, napjainkra jellemző általános egészségi állapotromlása mértékének csökkentéséhez. Ezt a prevenció munkát segíthetné, ha nők nemi hormonjai szintjének meghatározására is gyakrabban kerülhetne sor.

A *genetikai tényezők öregedés folyamatában* betöltött szerepének pontosabb megismerése céljából végzett *génexpressziós vizsgálataink* eredményei alapján kijelenthetjük, hogy

- az autofágiás aktivitási szint szabályozásában részvevő MAP1LC3 gén és a sejtek általános öregedési folyamatait befolyásoló CDC42 gén expressziós szintje között a teljes vizsgált életkori intervallumban szignifikáns, erős, pozitív kapcsolat mutatható ki.
- A két vizsgált, szakirodalmi adatok alapján öregedési folyamatokhoz kapcsolódó gén közül a MAP1LC3 gén expressziójának átlagos szintje nem mutatott jelentős különbséget a három korcsoport között. A másik vizsgált gén, a CDC42 gén expressziós szintje azonban a legfiatalabbak korcsoportjában jelentősen kisebb mértékű volt, mint az idősebb nők korcsoportjaiban.
- A MAP1LC3 gén kifejeződésének mértéke nem mutatott kapcsolatot a menopauzális státusszal a vizsgált minta esetében, míg a CDC42 gén esetében megfigyelhető volt, hogy expressziós szintje a perimenopauzális státuszú nők alcsoportjában jelentősen nagyobb volt, mint a még rendszeresen menstruáló, illetve a legalább már egy éve nem menstruáló alcsoportjában.
- Tendenciáját tekintve elmondható, hogy az átlagostól magasabb nemi hormon szintekkel jellemezhető nők esetében a két vizsgált gén kifejeződésének szintje nagyobb, míg az átlagostól kisebb nemi hormon szintekkel jellemezhetőek alcsoportjának génexpressziós szintje elmaradt a kortársaikétól.

Vizsgálataink eredményeiről a már hivatkozott, hazai és nemzetközi folyóiratokban megjelent tanulmányokban, illetve a következő hazai és nemzetközi tudományos fórumokon számoltunk be, illetve számolunk be hamarosan előadásaink során:

- Zsákai, A., Bodzsár, É. (2013) The relationship between menopausal status and body structure. A Német Antropológiai Társaság (German Society of Anthropology) 10. Nemzetközi Kongresszusa, Bolzano, Olaszország. 2013. szeptember 2–6.
- Zsákai, A., Bodzsár, É. (2014) Reproductive history in relation to fatness in the menopause transition. Az Európai Antropológiai Társaság (European Anthropological Association) 19. Nemzetközi Konferenciája, Moszkva, Oroszország, 2014. augusztus 24-30.
- Zsákai, A., Utczás, K., Karkus, Zs., Bodzsár, É. (2014) A reprodukciós életszakasz hosszát befolyásoló tényezők. A Magyar Biológiai Társaság Embertani Szakosztályának 380. szakülése. 2014. november 26.
- Zsákai, A., Utczás, K., Bodzsár, É. (2015) The general bone status in the menopausal transition. A Spanyol Fizikai Antropológiai Társaság (Spanish Society of Physical Anthropology) nemzetközi konferenciája, Madrid, Spanyolország. 2015. június 23–26.
- Zsákai, A., Utczás, K., Biri, B., Bodzsár, É. (2015) Body fatness and endogenous sexual hormones in the menopausal transition. 22. Világkongresszus – Viták a Szülészet, Nőgyógyászat és Infertilitás témájában (22nd World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility). Budapest, 2015. szeptember 17–20.
- Zsákai, A., Biri, B., Utczás, K., Bodzsár, É. (2016) A hormonális státusz és a testzsírosság a menopauzális átmenet idején. A Magyar Biológiai Társaság Embertani Szakosztályának 384. szakülése. 2016. február 22.
- Zsákai, A., Bodzsár, É. (2016) Risk of osteoporosis and the menopausal transition. Az Európai Antropológiai Társaság (European Anthropological Association) 20. Nemzetközi Konferenciája, Zágráb, Horvátország. 2016. augusztus 24–28.
- Zsákai, A., Fehér, V.P., Bodzsár, É. (2016) Ageing of bone structure in the menopausal transition. A Nemzetközi Menopauza Társaság (International Menopause Society) 15. Világkongresszusa, Prága, Csehország, 2016. szeptember 28. – október 1.

## 5. Felhasznált irodalom

- Alexander, C., Cochran, C.J., Gallicchio, L., Miller, S.R., Flaws, J.A., Zacur, H. (2010) Serum leptin levels, hormone levels, and hot flashes in midlife women. *Fertility and Sterility*, 94: 1037–1043.
- Atsma, F., Bartelink, M.L.E., Grobbee, D.E., van der Schouw, Y.T. (2006): Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*, 13(2): 265–279.
- Avis, N.E., Crawford, S.L., McKinlay, S.M. (1997) Psychosocial, behavioral, and health factors related to menopause symptomatology. *Women's Health*, 3(2): 103–120.
- Babatunde, O.O., Forsyth, J.J. (2013) Quantitative Ultrasound and bone's response to exercise: A meta analysis. *Bone*, 53: 311–318.
- Babatunde, O.O., Forsyth, J.J., Gidlow, C.J. (2011) A meta-analysis of brief high-impact exercises for enhancing bone health in premenopausal women. *Osteoporosis International*, 23: 109–119.
- Baird, D.D., Trlavsky, F.A., Anderson, J.J.B. (1988) Do vegetarians have earlier menopause? *American Journal of Epidemiology*, 128(4): 907–908.
- Biswas, R.K., Kapoor, A.K. (2004) Age at Menarche and Menopause Among Saharia Women – A Primitive Tribe of Madhya Pradesh. *Anthropologist*, 6(4): 247–252.
- Bjorkelund, C., Lissner, L., Andresson, S., Lapidus, L., Bengtsson, C. (1996): Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution. *International Journal of Obesity*, 20: 213–219.
- Blumel, J.E., Castelo-Branco, C., Binfa, L., Gramegna, G., Tacla, X., Aracena, B., Cumsille, M.A., Sanjuan, A. (2000): Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas*, 34(1): 17–23.
- Bogin, B., Smith, H. (1996) Evolution of the human life cycle. *American Journal of Human Biology*, 8: 703–716.
- Bognár, Z., Szakács, Z., Horváth, J. (2004) A változókör neurovegetatív tünetei és azok kezelése. *Hippocrates*, VI(2): 112–115.
- Brambilla, D.J., McKinlay, S.M. (1989) A prospective study of factors affecting age at menopause. *Journal of Clinical Epidemiology*, 42(11): 1031–1039.
- Brett, K.M., Cooper, G.S. (2003) Associations with menopause and menopausal transition in a nationally representative US sample. *Maturitas*, 45: 89–97.
- Bromberger, J.T., Matthews, K.A., Kuller, L.H., Wing, R.R., Meilahn, E.N., Planting, P. (1997) Prospective study of the determinants of age at menopause. *American Journal of Epidemiology*, 145: 124–133.
- Bulla, M., Casas-Agustench, P., Amigo-Correig, P., Aranceta, J., Salas-Salvado, J. (2007) Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health and Nutrition*, 10(10A): 1164–1172.
- Burger, H.G., Dudley, E.C., Robertson, D.M., Dennerstein, L. (2001) Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Progress in Hormone Research*, 57: 257–275.
- Canavez, F.S., Werneck, G.L., Parente, R.C.M., Celeste, R.K., Faerstein, E. (2011) The association between educational level and age at the menopause: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283: 83–90.
- Castelo-Branco, C., Blümel, J.E., Chedraui, P., Calle, A., Bocanera, R., Depiano, E., Figueroa-Casas, P., Gonzalez, C., Martino, M., Royer, M., Zuñiga, C., Dulon, A., Espinoza, M.T., Futchner, C., Mostajo, D., Soto, E., Albernaz, M.A., Aravena, H., Busquets, M., Campodonico, I., Germain, A., Alba, A., Baron, G., Gomez, G., Monterrosa, A., Onatra, W., Broutin, G., Manzano, B., Gabriela, A., Hidalgo, L., Leon, P., Orbea, M., Sanchez, H., Vallejo, S., Vallecillo, G., Hernandez-Bueno, J., Motta, E., Andrade, R., Tserotas, K., Gonzalez, M.C., Benitez, Z., Calle, E., Danckers, L., Del Castillo, A., Izaguirre, H., Ojeda, E., Rojas, J., Bencosme, A., Lima, S., Motta, E., Figueroa-Casas, P. (2006) Age at menopause in Latin America. *Menopause*, 13: 706–712.
- Chedraui, P., Aguirre, W., Hidalgo, L., Fayad, L. (2007) Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas*, 57: 271–278.
- Chmara-Pawlinska, R., Szwed, A. (2004) Cigarette smoking and the age of natural menopause in women in Poland. *Przegląd Lekarski*, 61(10): 1003–1005.
- Clowes, J.A., Peel, N.F.A., Eastell, R. (2006) Device-specific thresholds to diagnose osteoporosis at the proximal femur: an approach to interpreting peripheral bone measurements in clinical practice. *Osteoporosis International*, 17: 1293–1302.
- Cole, T.J., Green, P.J. (1992): Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Statistics in Medicine*, 11(10): 1305–1319.
- Cole, T.J., Pan, H. (2004) A comparison of goodness of fit tests for age-related reference ranges. *Statistics in Medicine*, 23(11): 1749–1765.

- Cooper, G.S., Baird, D.D., Darden, F.R. (2001) Measures of menopausal status in relation to demographic, reproductive, and behavioral characteristics in a population-based study of women ages 35-49. *American Journal of Epidemiology*, 153: 1159-1165.
- Cooper, G.S., Sandler, D.P. (1998) Age at natural menopause and mortality. *Annals of Epidemiology*, 8(4): 229-235.
- Cooper, G.S., Sandler, D.P., Bohlig, M. (2000) Active and Passive Smoking and the Occurrence of Natural Menopause. *Epidemiology*, 10: 771-773.
- Cossrow, N., Falkner, B. (2004): Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6): 2590-2594.
- Dakshayani, B., Chandran, M.S., Gangadhar, M.R. (2007) Menarche and menopause among the Iruliga tribal women. *Anthropologist*, 9(3): 255-256.
- De Oliveira, P.P., Marinheiro, L.P.F., Wender, M.C.O., Bossoni Mendes, J., Roisenberg, F. (2011) Quantitative ultrasound and risk of fractures in elderly women. *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 57(6): 637-642.
- De Vries, E., Den Tonkelaar, I., Van Noord, P.A.H., Van der Schouw, Y.T., te Velde, E.R., Peeters, P.H.M. (2001) Oral contraceptive use in relation to age at menopause in the DOM cohort. *Human Reproduction*, 16(8): 1657-1662.
- den Tonkelaar, I., Te Velde, E.R., Looman, C.W.N. (1998) Menstrual cycle length preceding menopause in relation to age at menopause. *Maturitas*, 29(2): 115-123.
- Dennerstein, L., Randolph, J., Taffe, J., Dudley, E., Burger, H. (2002) Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertility and Sterility*, 77: 42-48.
- Dennis, K.E. (2007): Postmenopausal women and the health consequences of obesity. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing*, 36(5): 511-519.
- Dolan, S.H., Williams, D.P., Ainsworth, B.E., Shaw, J.M. (2006) Development and reproducibility of the Bone Loading History Questionnaire. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 38(6): 1121-1131.
- Dorjgochoo, T., Kallianpur, A., Gao, Y.T., Cai, H., Yang, G., Li, H., Zheng, W., Shu, X.O., (2008) Dietary and lifestyle predictors of age at natural menopause and reproductive span in the Shanghai Women's Health Study. *Menopause*, 15: 924-933.
- Douchi, T., Yamamoto, S., Yoshimitsu, N., Andoh, T., Matsuo, T., Nagata, Y. (2002) Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas*, 42(4): 301-306.
- Dratva, J., Real, F.G., Schindler, C., Ackermann-Lieblich, U., Gerbase, M., Probst-Hensch, N., Svanes, C., Omenaas, E.R., Neukirch, F., Wjst, M., Morabia, A., Jarvis, D., Leynaert, B., Zemp, E. (2009) Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause*, 16: 385-394.
- Drinkwater, D.T., Ross, W.D. (1980) Anthropometric fractionation of body mass. *Kinanthropometry*, II(9): 178-89.
- Drozdowska, B. (2006) Quantitative ultrasound measurements at the calcaneus in natural and surgically induced menopause. *Maturitas*, 53: 107-113.
- Elavsky, S., McAuley, E. (2005) Physical activity, symptoms, esteem, and life satisfaction during menopause. *Maturitas*, 52(3-4): 374-385.
- Elias, S.G., van Noord, P., Peeters, P., den Tonkelaar, I., Grobbee, D.E. (2003) Caloric restriction reduces age at menopause: the effect of the 1944-1945 Dutch famine. *Menopause*, 10(5): 399-405.
- Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group (2003): Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(16): 1218-1226.
- Finkelstein, J.S., Brockwell, S.E., Mehta, V., Greendale, G.A., Sowers, M.R., Ettinger, B., Lo, J.C., Johnston, J.M., Cauley, J.A., Danielson, M.E., Neer, R.M. (2008) Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(3): 861-868.
- Florentino, R.F. (2002): The burden of obesity in Asia: Challenges in assessment, prevention and management. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 11(s8): S676-S680.
- Franklin, R.M., Ploutz-Snyder, L., Kanaley, J.A. (2009) Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. *Metabolism*, 58(3): 311-315.
- Freeman, E.W., Sammel, M.D., Liu, L., Gracia, C.R., Nelson, D.B., Hollander, L. (2004) Hormones and Menopausal Status as Predictors of Depression in Women in Transition to Menopause. *Archives of General Psychiatry*, 61(1): 62-70.
- Gadde, K.M., Allison, D.B., Ryan, D.H., Peterson, C.A., Troupin, B., Schwierts, M.L., Day, W.W. (2011): Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 377(9774): 1341-1352.
- Gallagher, J.C. (2007): Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*, 14(3): 567-571.

- Gambacciani, M., de Aloysio, D., Elia, D., van der Moorend, M.J., Hadji, P., Wüster, C. (2004) Quantitative ultrasound (QUS) of bone in the management of postmenopausal women. *Maturitas*, 47: 139–149.
- Garai, J., Világi, S., Repásky, I., Koppány, M., Bódis, J. (2004) Short communication: seasonal onset of menopause? *Human Reproduction*, 19(7): 1666–1667.
- Gjelsvik, B., Rosvold, E.O., Straand, J., Dalen, I., Hunskaar, S. (2011) Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results from the Norwegian Hordaland Women's Cohort study. *Maturitas*, 70: 383–390.
- Gold, E., Colvin, A., Avis, N., Bromberger, J., Greendale, G.A., Powell, L., Sternfeld, B., Matthews, K. (2006) Longitudinal analysis of vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *American Journal of Public Health*, 96: 1226–1235.
- Gold, E.B., Bromberger, J., Crawford, S., Samuels, S., Greendale, G.A., Harlow, S.D., Skurnick, J. (2001) Factors associated with age at menopause in a multi-ethnic population of women. *American Journal of Epidemiology*, 153: 865–874.
- Gold, E.B., Sternfeld, B., Kelsey, J.K., Brown, C., Mouton, C., Reame, N., Salamone, L., Stellato, R. (2000) The relation of demographic and lifestyle variables to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women aged 40–55 years. *American Journal of Epidemiology*, 152: 463–473.
- Goldani von Mühlen, D., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E. (1995) A community-based study of menopause symptoms and estrogen replacement in older women. *Maturitas*, 22(2): 71–78.
- Greendale, G., Hogan, P., Kritz-Silverstein, D., Langer, R., Johnson, S.R., Bush, T. (1995) Age at menopause in women participating in the postmenopausal estrogen/progestins interventions (PEPI) trial: an example of bias introduced by selection criteria. *Menopause*, 2: 27–34.
- Greendale, G.A., Gold, E.B. (2005) Lifestyle factors: are they related to vasomotor symptoms and do they modify the effectiveness or side effects of hormone therapy? *American Journal of Medicine*, 118 (Suppl 12B): 148–154.
- Greendale, G.A., Lee, N.P., Arriola, E.R. (1999): The menopause. *Lancet*, 353: 571–580.
- Guglielmi, G., Rossini, M., Nicolosi, M.G., Ragno, A., Lentini, G., de Terlizzi, F. (2013) Three-year prospective study on fracture risk in postmenopausal women by quantitative ultrasound at the phalanges. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health*, 16(3): 341–346.
- Guo, S.S., Zeller, C., Chumlea, W.C., Siervogel, R.M. (1999) Aging, body composition, and lifestyle: the Fels Longitudinal Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70(3): 405–411.
- Hardy, R., Kuh, D. (2005) Social and environmental conditions across the life course and age at menopause in a British birth cohort study. *British Journal of Obstetrics*, 112: 346–354.
- Harlow, B.L., Signorello, L.B. (2000) Factors associated with early menopause. *Maturitas*, 35: 3–9.
- He, H., Dang, Y., Dai, F., Guo, Z., Wu, J., She, X., Pei, Y., Chen, Y., Ling, W., Wu, C., Zhao, S., Liu, J.O., Yu, L. (2003) Post-translational modifications of three members of the human MAP1LC3 family and detection of a novel type of modification for MAP1LC3B. *Journal of Biological Chemistry*, 278(31): 29278–29287.
- Hellemans, J., Vandesompele, J. (2014) Selection of Reliable Reference Genes for RT-qPCR Analysis. In: Biassoni, R., Raso, A. (Eds) *Quantitative Real-Time PCR: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. Springer Science – Business Media, New York. 19–26.
- Hernandez, C.J., Beaupre, G.S., Carter, D.R. (2003) A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 14(10): 843–847.
- Hill, P.B., Garbaczewski, L., Daynes, G., Gaire, K.S. (1986) Gonadotrophin release and meat consumption in vegetarian women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 43: 37–41.
- Hu, F.B., Grodstein, F., Hennekens, C.H., Colditz, G.A., Johnson, M., Manson, J.E., Rosner, B., Stampfer, M.J. (1999) Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Journal of the American Medical Association*, 159(10): 1061–1066.
- Ishizuka, B., Kudo, Y., Tango, T. (2008) Cross-sectional community survey of menopause symptoms among Japanese women. *Maturitas*, 61: 260–267.
- Jacobsen, B.K., Heuch, I., Kvale, G. (2003) Age at natural menopause and all-cause mortality: A 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *American Journal of Epidemiology*, 157: 923–929.
- Janssen, I., Katzmarzyk, P.T., Ross, R. (2004): Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *American Journal of Clinical Nutrition*, 79: 379–384.
- Jia, W.P., Xiang, K.S., Chen, L., Lu, J.X., Wu, Y.M. (2002): Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years of age in Shanghai, China. *Obesity Reviews*, 3(3): 157–165.
- Johannes, C.B., Crawford, S.L. (1998) Menstrual bleeding, hormones, and the menopausal transition. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, 17(4): 299–309.
- Kaczmarek, M. (2007): The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas*, 57(2): 139–153.



- Kakkar, V., Kaur, D., Chopra, K., Kaur, A., Kaur, I.P. (2007) Assessment of the variation in menopausal symptoms with age, education and working/non-working status in north-Indian sub population using menopause rating scale (MRS). *Maturitas*, 57: 306–314.
- Kaufert, P., Boggs, P.P., Ettinger, B., Woods, N.F., Utian, W.H. (1998): Women and menopause: beliefs, attitudes, and behaviors. North American Menopause Society 1997 Menopause Survey. *Menopause*, 5(4): 197–202.
- Key, T.J., Verkasalo, P.K., Banks, E. (2001): Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncology*, 2(3): 133–140.
- Kinney, A., Kline, J., Levin, B. (2006) Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause. *Maturitas*, 54: 27–38.
- Kirchengast, S., Gruber, D., Sator, M., Huber, J. (1999) Postmenopausal weight status, body composition and body fat distribution in relation to parameters of menstrual and reproductive history. *Maturitas*, 33: 117–126.
- Központi Statisztikai Hivatal (2009) *Népesség, népmozgalom*. KSH, Budapest.
- Kupperman, H.S., Blatt, M.H., Wiesbader, H., Filler, W. (1953) Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 13: 688–703.
- Lawlor, D.A., Ebrahim, S., Smith, G.D. (2003) The association of socio-economic position across the life course and age at menopause: the British Women's Heart and Health Study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110(12): 1078–1087.
- Li, C., Samsioe, G., Borgfeldt, C., Lidfeldt, J., Agardh, C.D., Nerbrand, C. (2003) Menopause-related symptoms: What are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area study). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(6): 1646–1653.
- Lisabeth, L.D., Harlow, S.D., Gillespie, B., Lin, X., Sowers, M.F. (2004) Staging reproductive aging: a comparison of proposed bleeding criteria for the menopausal transition. *Menopause*, 11(2): 186–197.
- Liu, C.C., Kuo, T.B., Yang, C.C. (2003): Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *American Journal of Physiology*, 285(5): H2188–H2193.
- Lovejoy, J.C., Champagne, C.M., De Jonge, L., Xie, H., Smith, S.R. (2008). Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *International Journal of Obesity*, 32(6): 949–958.
- Luborsky, J.L., Meyer, P., Sowers, M.F., Gold, E.B., Santoro, N. (2002) Premature menopause in a multi-ethnic population the menopause transition. *Human Reproduction*, 18(1): 199–206.
- Luoto, R., Laprio, J., Uutela, A. (1994) Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. *American Journal of Epidemiology*, 139: 64–76.
- Martin, R., Saller, K. (1957): *Lehrbuch der Anthropologie I–IV*. Stuttgart, Fischer Verlag.
- Martinez Perez, J.A., Garcia, F.C., Palacios, S., Perez, M. (2009) Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas*, 62: 30–36.
- Matsukawa, T., Sugiyama, Y., Watanabe, T., Kobayashi, F., Mano, T. (1998): Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 275(5): R1600–R1604.
- McAndrew, L.M., Napolitano, M.A., Albrecht, A., Farrell, N.C., Marcus, B.H., Whiteley, J.A. (2009) When, why and for whom there is a relationship between physical activity and menopause symptoms. *Maturitas*, 64: 119–125.
- Mckinlay, S.M. (1996) The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*, 23(2): 137–145.
- Midgette, A.S., Baron, J.A. (1990) Cigarette smoking and risk of natural menopause. *Epidemiology*, 1: 474–480.
- Morris, D.H., Jones, M.E., Schoemaker, M.J., McFadden, E., Ashworth, A., Swerdlow, A.J. (2012) Body mass index, exercise, and other lifestyle factors in relation to age at natural menopause: analyses from the breakthrough generations study. *American Journal of Epidemiology*, 175: 998–1005.
- Murphy, L., Sievert, L.L., Begum, K., Sharmeen, T., Puleo, E., Chowdhury, O., Muttukrishna, S., Bentley, G. (2013) Life course effects on age at menopause among Bangladeshi sedentees and migrants to the UK. *American Journal of Human Biology*, 25(1): 83–93.
- Nagata, C., Takatsuka, N., Kawakami, N., Shimizu, H. (2000) Association of diet with the onset of menopause in Japanese women. *American Journal of Epidemiology*, 152: 863–867.
- Nagel, G., Altenburg, H.P., Nieters, A., Boffetta, P., Linseisen, J. (2005) Reproductive and dietary determinants of the age at menopause in EPIC-Heidelberg. *Maturitas*, 52: 337–347.
- Nilsson, P., Möller, L., Köster, A., Hollnagel, H. (1997) Social and biological predictors of early menopause: a model for premature aging. *Journal of International Medicine*, 242: 299–305.
- North American Menopause Society (2004): Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 11(1): 11–18.
- Obermeyer, C.M. (2000): Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause*, 7(3): 184–192.
- Obermeyer, C.M., Ghorayeb, F., Reynolds, R. (1999) Symptom reporting around the menopause in Beirut, Lebanon. *Maturitas*, 33: 249–258.

- Obermeyer, C.M., Sievert, L.L. (2007) Cross-cultural comparisons: midlife, aging, and menopause. *Menopause*, 14(4): 663–667.
- Ossewaarde, M.E., Bots, M.L., Verbeek, A.L., Peeters, P.H., van der Graaf, Y., Grobbee, D.E., van der Schouw, Y.T. (2005): Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology*, 16(4): 556–562.
- Otero, B.U., Chor, D., Carvalho, M.S., Faerstein, E., de Souza Lopes, C., Werneck, G.L. (2011) Association between socioeconomic position in earlier and later life and age at natural menopause. *Women's Health*, 7(6): 719–727.
- Palmer, J.R., Rosenberg, L., Wise, L.A., Horton, N.J., Adams-Campbell, L.L. (2003) Onset of natural menopause in African American women. *American Journal of Public Health*, 93: 299–306.
- Parente, R.C., Faerstein, E., Celeste, R.K., Werneck, G.L. (2008) The relationship between smoking and age at the menopause: A systematic review. *Maturitas*, 61: 287–298.
- Park, S.Y., Yang, J.S., Schmider, A.B., Soberman, R.J., Hsu, V.W. (2015) Coordinated regulation of bidirectional COPI transport at the Golgi by CDC42. *Nature*, in press.
- Perez-Alcala, I., Sievert, L.L., Makhlof Obermeyer, C., David Sven Reher (2013) Cross cultural analysis of factors associated with age at natural menopause among Latin-American immigrants to Madrid and their Spanish neighbors. *American Journal of Human Biology*, 25(6): 780–788.
- Perez-Lopez, F.R., Fernandez-Alonso, A.M., Perez-Roncero, G., Chedraui, P., Monterrosa-Castro, A., Llaneza, P. (2013) Assessment of menopause-related symptoms in mid-aged women with the 10-item Cervantes Scale. *Maturitas*, 76: 151–154.
- Perz, J.M. (1997) Development of the menopause symptom list: a factor analytic study of menopause associated symptoms. *Women & Health*, 25(1): 53–69.
- Pimenta, F., Leal, I., Maroco, J., Ramos, C. (2012) Menopausal symptoms: Do life events predict severity of symptoms in peri- and post-menopause? *Maturitas*, 72: 324–331.
- Poehlman, E.T. (2002) Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 81(7): 603–611.
- Progetto Menopausa Italia Study Group (2005) Factors associated with climacteric symptoms in women around menopause attending menopause clinics in Italy. *Maturitas*, 52: 181–189.
- Ravn, P., Cizza, G., Bjarnason, N.H., Thompson, D., Daley, M., Wasnich, R.D., McClung, M., Hosking, D., Yates, A.J., Christiansen, C. (1999): Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *Journal of Bone Mineral Research*, 14(9): 1622–1627.
- Reynolds, R.F., Obermeyer, C.M. (2005) Age at natural menopause in Spain and the United States: results from the DAMES project. *American Journal of Human Biology*, 17: 331–340.
- Riis, B.J., Hansen, M.A., Jensen, A.M., Overgaard, K., Christiansen, C. (1996): Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: Equal risk factors for future fracture: A 15-year follow-up Study. *Bone*, 19(1): 9–12.
- Rodstrom, K., Bengtsson, C., Milsom, I., Lissner, L., Sundh, V., Björkelund, C. (2003) Evidence for a secular trend in menopausal age: a population study of women in Gothenburg. *Menopause*, 10: 538–543.
- Saadi, H.F., Reed, R.L., Carter, A.O., Dunn, E.V., Qazaq, H.S., Al-Suhaili, A.R. (2003) Quantitative ultrasound of the calcaneus in arabian women: relation to anthropometric and lifestyle factors. *Maturitas*, 44: 215–223.
- Santoro, N., Brockwell, S., Johnston, J., Crawford, S.L., Gold, E.B., Harlow, S.D., Matthews, K.A., Sutton-Tyrrell, K. (2007) Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*, 14: 415–424.
- Schoenaker, D.A.J.M., Jackson, C.A., Rowlands, J.V., Mishra, G.D. (2014) Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *International Journal of Epidemiology*, 43(5): 1542–1562.
- Shanley, D.P., Kirkwood, T. (2001): Evolution of the human menopause. *Bioessays*, 23: 282–287.
- Shuster, L.T., Rhodes, D.J., Gostout, B.S., Grossardt, B.R., Rocca, W.A. (2010): Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*, 65(2): 161–166.
- Sievert, L.L. (2001): Menopause as a measure of population health: An overview. *American Journal of Human Biology*, 13(4): 429–433.
- Sievert, L.L. (2006) *Menopause. A Biocultural Perspective*. Studies in Medical Anthropology. Piscataway: Rutgers University Press.
- Sievert, L.L. (2014): Anthropology and the study of menopause: evolutionary, developmental, and comparative perspectives. *Menopause*, 21(10): 1151–1159.
- Sievert, L.L., Murphy, L., Morrison, L.A., Reza, A.M., Brown, D.E. (2013): Age at menopause and determinants of hysterectomy and menopause in a multi-ethnic community: the Hilo Women's Health Study. *Maturitas*, 76(4): 334–341.
- Sievert, L.L., Waddle, D., Canali, K. (2001) Marital status and age at natural menopause: Considering pheromonal influence. *American Journal of Human Biology*, 13(4): 479–485.

- Skrzypczak, M., Szwed, A. (2005): Assessment of the body mass index and selected physiological parameters in pre- and post-menopausal women. *Homo*, 56: 141–152.
- Snowdon, D.A., Kane, R.L., Beeson, W.L., Burke, G.L., Sprafka, J.M., Potter, J., Iso, H., Jacobs, D.R., Phillips, R.L. (1989) Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *American Journal of Public Health*, 79: 709–714.
- Sowers, M.F., Zheng, H., Tomey, K., Karvonen-Gutierrez, C., Jannausch, M., Li, X., Yosef, M., Symons, J. (2007) Changes in body composition in women over six years at midlife: Ovarian and chronological aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(3): 895–901.
- Sritara, C., Thakkinstian, A., Ongphiphadhanakul, B., Pornsuriyasak, P., Warodomwichit, D., Akrawichien, T., Vathesatogkit, P., Sritara, P. (2014) Work- and travel-related physical activity and alcohol consumption: relationship with bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasonometry. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health*, 18(1): 37–43.
- Stanford, J.L., Hartge, P., Brinton, L.A., Hoover, R.N., Brookmeyer, R. (1987) Factors influencing the age at natural menopause. *Journal of Chronic Diseases*, 40(11): 995–1002.
- Sternfeld, B.A., Bhat, A.K., Wang, H., Sharp, T., Quesenberry, C.P. (2005): Menopause, physical activity, and body composition/fat distribution in midlife women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(7): 1195–1202.
- Stojanovska, L., Apostolopoulos, V., Polman, R., Borkoles, E. (2014) To exercise, or, not to exercise, during menopause and beyond. *Maturitas*, 77: 318–323.
- Sullivan, P.W., Morrato, E.H., Ghushchyan, V., Wyatt, H.R., Hill, J.O. (2005): Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the US, 2000–2002. *Diabetes Care*, 28(7): 1599–1603.
- Sun, L., Tan, L., Yang, F., Luo, Y., Li, X., Deng, H.W., Dvornyk, V. (2012) Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause*, 19: 126–132.
- Svendsen, O.L., Hassager, C., Christiansen, C. (1995): Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy x-ray absorptiometry. *Metabolism*, 44(3): 369–373.
- Sy, J.P., Taylor, J.M.G. (2000) Estimation in a Cox Proportional Hazards Cure Model. *Biometrics*, 56(1): 227–236.
- Thurston, R.C., Sowers, M.R., Chang, Y., Sternfeld, B., Gold, E.B., Johnston, J.M., Matthews, K.A. (2008a) Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation. *American Journal of Epidemiology*, 167: 78–85.
- Thurston, R.C., Sowers, M.R., Sutton-Tyrrell, K., Everson-Rose, S.A., Lewis, T.T., Edmundowicz, D., Matthews, K.A. (2008b) Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause*, 15: 429–434.
- Torgerson, D.J., Avenell, A., Russell, I.T., Reid, D.M. (1994) Factors associated with onset of menopause in women aged 45–49. *Maturitas*, 19: 83–92.
- Torgerson, D.J., Thomas, R.E., Campbell, M.K., Reid, D.M. (1997) Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset. *Maturitas*, 26(1): 21–25.
- Torng, P.L., Su, T.C., Sung, F.C., Chien, K.L., Huang, S.C., Chow, S.N., Lee, Y.T. (2002): Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight - the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study. *Atherosclerosis*, 161(2): 409–415.
- Tóth, M.J., Tchernof, A., Sites, C.K., Poehlman, E.T. (2000): Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *International Journal of Obesity*, 24: 226–231.
- Trikudanathan, S., Pedley, A., Massaro, J.M., Hoffmann, U., Seely, E.W., Murabito, J.M. (2013) Association of female reproductive factors with body composition: the Framingham Heart Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(1): 236–244.
- Uzuner, O. (2009): Recognizing obesity and comorbidities in sparse data. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 16(4): 561–570.
- van Noord, P.A.H., Dubas, J.S., Dorland, M., Boersma, H., te Velde, E. (1997) Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertility and Sterility*, 68: 95–102.
- Vandesompele, J., Kubista, M., Pfaffl, M.W. (2009) Reference gene validation software for improved normalization. *Real-time PCR: Current Technology and Applications*, 47–64.
- Wallace, R.B., Sherman, B.M., Bean, J.A., Leeper, J.P., Treloar, A.E. (1978) Menstrual cycle patterns and breast cancer risk factors. *Cancer Research*, 38(11 Part 2): 4021–4024.
- Weeks, B.K., Young, C.M., Beck, B.R. (2008) Eight months of regular in-school jumping improves indices of bone strength in adolescent boys and Girls: the POWER PE study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23: 1002–1011.

- Weiner, J.E., Lourie, J.A. (1969): *Human Biology. A Guide to Field Methods*. IBP Handbook No. 9. Blackwell, Oxford.
- Weinstein, M., Gorrindo, T., Riley, A., Mormino, J., Niedfeldt, J., Singer, B., Pincus, S. (2003) Timing of menopause and patterns of menstrual bleeding. *American Journal of Epidemiology*, 158(8): 782–791.
- Whelan, E.A., Sandler, D.P., McConaughy, D.R., Weinberg, C.R. (1990) Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *American Journal of Epidemiology*, 131(4): 625–632.
- Winters, .KM., Snow, C.M. (2000) Detraining reverses positive effects of exercise on the musculoskeletal system in premenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Researsch*, 15: 2495–503.
- World Health Organization (1994) Osteoporosis. In: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: Technical report series 843, WHO. 2–25.
- World Health Organization (1995) *Physical status: The use and interpretation of anthropometry*. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1995. WHO Technical Report Series.
- World Health Organization (1996): *Research on the menopause in the 1990s: Report of a WHO Scientific Group*. WHO, Geneva, Switzerland.
- World Health Organization (1999) *Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization (2000) *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Technical Report Series, 894. Geneva.
- Zöllner, Y.F., Acquadro, C., Schaefer, M. (2005): Literature review of instruments to assess health-related quality of life during and after menopause. *Quality of Life Research*, 14(2): 309–327.
- Zsákai, A., Bodzsár, É. (2014) A menopauzaker és a reprodukciós történet további tényezői közötti kapcsolatrendszer. *Anthropologiai Közlemények*, 55: 45–52.
- Zsákai, A., Bodzsár, É. (2015) A női nemi hormonok koncentrációja és a testzsírosság változókorú nőknél. *Anthropologiai Közlemények*, 56: 139–151.
- Zsákai, A., Bodzsár, É. (2016) Risk of osteoporosis and the menopausal transition. *Osteoporosis International, közlésre benyújtva, bírálólat alatt*.
- Zsákai, A., Karkus, Zs., Utczás, K., Biri, B., Sievert, L.L., Bodzsár, É.B. (2016) Body fatness and endogenous sex hormones in the menopausal transition. *Maturitas*, 87: 18–26.
- Zsákai, A., Mascie-Taylor, N., Bodzsár, É.B. (2015) Relationship between some indicators of reproductive history, body fatness and the menopausal transition in Hungarian women. *Journal of Physiological Anthropology*, 34: 35–46.
- Zsákai, A., Utczás, K., Bodzsár, É. (2013) Változókorú nők testösszetételének jellemzői. *Anthropologiai Közlemények*, 54: 25–33.
- Zsákai, A., Utczás, K., Szabó, A., Takács, K.V., Sipos, R., Bodzsár, E. (2016) The relationship between reproductive and biochemical ageing in the menopausal transition. *PlosOne, közlésre benyújtva, bírálólat alatt*.
- Zsákai, A., Utczás, K., Szabó, A., Takács, K.V., Sipos, R., Bodzsár, E. (2016) A genetikai tényezők szerepének vizsgálata az öregedés folyamatában a menopauzális átmenet időszakában. *Anthropologiai Közlemények, közlésre benyújtva, bírálólat alatt*.