

A MENOPAUZAKOR ÉS A REPRODUKCIÓS TÖRTÉNET NÉHÁNY TÉNYEZŐJE KÖZÖTTI KAPCSOLATRENDSZER

Zsákai Annamária és Bodzsár Éva

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Embertani Tanszék, Budapest

Zsákai A., Bodzsár É.: *The relationship between the age at menopause and some parameters of reproductive history.* The importance of studying the relationship between the reproductive variables, as age at menarche, menopause, characteristics of menstrual cycles, fertility, and body structure parameters is increasing nowadays, since (1) many diseases, for example obesity, cardiovascular disorders, breast, ovarian and uterine cancers, seem to be related to the characteristics of reproductive life, and (2) the increasing knowledge about the complex relationship between the reproductive variables and body structure could help to improve the effectiveness of the health prevention programs, and to help women to achieve longer post-reproductive lifespan with better quality of life.

The main purpose of the present study was to analyze the relationship among some indicators of reproductive history in women. Since we used many variables of the reproductive and menstrual history in the analysis, the univariate Kaplan-Meier survival test and the multivariate Cox proportional hazards regression modelling was chosen to explore the relationships among the reproductive life variables. The secular changes of the studied reproductive variables were also analyzed.

The multivariate Cox proportional hazards regression modelling revealed that the ever use of contraceptives, the relatively long cycle length in the perimenopausal transition and the more number of gestations were related with lower risk of earlier menopause.

Keywords: Menopause; Parameters of menstrual and reproductive history; Cox proportional hazards regression modelling.

Bevezetés

A menopauzaker, azaz az utolsó menstruációs periódus kora, kiemelten fontos mérföldköve a reprodukciós periódusnak a nők életében, mert azon túl, hogy az ivari hormonok csökkent szintjét kísérő megnövekedett morbiditási és mortalitási valószínűséget jelzi, az öregedés és az általános egészségi állapot egyik könnyen vizsgálható markereként is használható (Cooper és Sandler 1998, Gold 2011).

A menopauza a női reprodukciós életszakasz univerzális jellemzője, az iparilag fejlett országokban 50 éves körül következik be (McKinlay 1996, Perls és Fretts 2001, Dratva és mtsai 2009). Többi szomatikus, élettani tulajdonságainkhoz hasonlóan megjelenésének korát a genetikai állomány jelentős mértékben befolyásolja a neuroendokrin rendszer formálásán keresztül. Az ún. pleiotróp elmélet szerint a petefészkekben születéskor jelenlévő oogóniumok számának, illetve a reprodukciós életszakasz kezdetével induló fogyásuk gyorsaságának (amit a menstruációs ciklusok hossza, rendszeressége, a terhességek száma, stb. is befolyásolhat) egyedi különbségei vezetnek el együttesen a menopauzakerának népeiségeken belüli és közötti variációjához. Mindezeket túl még az életmód tényezői és az egészségi állapot – az oociták károsításával és a nemi hormonok szintjének változtatásával – is igazoltan hatással lehetnek arra, hogy a menopauza

pontosan mikor következik be egy nő életében (Bromberger és mtsai 1997, van Noord és mtsai 1997, Brett és Cooper 2003, Dorjgochoo és mtsai 2008, Schoenaker és mtsai 2014).

A reprodukzív életszakasz jellemzői közül a menopauzakeron kívül a menarchekor, a menstruációs ciklus hossza, rendszeressége és a menstruációs vérzések hossza, az első terhesség kora, a terhességek száma, a szoptatási időszakok hossza, a ciklusok rendszertelenné válásának kora a perimenopauzális életszakasz kezdetén, a perimenopauzális életszakasz hossza és a hormontartalmú fogamzásgátló szerek szedése azok a tényezők, amelyeket a reprodukzív 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 az 1970-es évektől számos vizsgálatot végeztek már, azonban az ismereteink még hiányosak a reprodukzív életszakasz jellemzői közötti összefüggésekre vonatkozóan, amely ismeretek az időskori betegségek kialakulásának megelőzését, későbbi életkorokra való kitolását megcélzó prevenciók programok kialakításához fontos információkat szolgáltathatnak.

Az a tény, hogy ilyen típusú vizsgálat hazánkban még nem végeztek, is indokolta „A reprodukció öregedést kísérő testszerkezeti változások változókorú nőkben” című, OTKA (K83966) által támogatott kutatásunk elindítását, amely kutatás egyik fő célkitűzése volt a nők reprodukzív életszakasza jellemzői közötti összefüggések elemzése, a menopauzakeron és a többi jellemző közötti kapcsolat elemzése a vizsgált nők mintájában. Mindehhez első lépésben érdemesnek tűnt a vizsgált reprodukzív jellemzők szekuláris változását is vizsgálni, hogy a vizsgálatba bevont generációk élete során esetleg megjelent szekuláris változások – igazolt voltuk esetén a változásokat kiküszöbölő, megfelelő feldolgozási módszert választva – az elemzés eredményeit ne torzítsák. Tanulmányunkban a bemutatott célkitűzések alapján elvégzett elemzéseink eredményeit foglaljuk össze röviden.

Vizsgált személyek és alkalmazott módszerek

A vizsgálat során a testszerkezeti (testösszetételi, csontszerkezeti, tápláltsági állapotbeli) felmérést követően a nők (n: 1747, 35+ évesek) menstruációs és reprodukzív életének jellemzőire, egészségi állapotára és pszicho-szomatikus státusára, életmódjára (habituális fizikai aktivitásuk és táplálkozásuk szokásaira), valamint szubjektív jólétükre vonatkozóan kérdőíves módszerrel gyűjtöttünk adatokat.

A reprodukzív életszakasz jellemzéséhez a menarchekorra, a menstruációs ciklusok és vérzések hosszára (serdülő-, fiatal felnőtt-, felnőttkorban és a perimenopauzális életszakaszban), a terhességek számára, a szoptatási időszakok hosszára, a ciklusok rendszertelenné válásának korára a perimenopauzális életszakasz kezdetén és a hormontartalmú fogamzásgátló szerek valaha történt szedésére kérdeztünk rá az interjúk során. A menopauzakeront az utolsó menstruációs ciklus és a ciklusok rendszertelenné válásának életkorai alapján határoztuk meg a posztmenopauzális státuszú nők esetében.

A reprodukció élet mutatói és a menopauzakeron 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 menopauzakeronával feltételezetten kapcsolatban álló tényezőkkel, és azokkal a mutatókkal dolgoztunk tovább a többtényezős kockázat-elemzésekben, amelyek az egytényezős elemzések során szignifikáns kapcsolatot

mutattak az elemzésekben az utolsó menstruációs ciklus (menopauza) bekövetkezte kockázatával. A reprodukív életszakasz jellemzői szekuláris változásainak vizsgálatokor csak azokat a nőket vontuk be elemzéseinkbe, akik életük során nem szedtek hormontartalmú fogamzásgátló szereket.

Vizsgálati eredmények és értékelésük

A reprodukív életszakasz jellemzőinek szekuláris változásai (1. táblázat)

A nők reprodukív életének végét jelölő menopauzakora az 1920-as évektől 1950-as évekig született nők körében lényegesen nem változott (ANOVA $p=0,545$), átlaga 51,35 év (SE=0,20 év), míg mediánja 51,59 év (95% konf. intervallum: 50,78–52,40 év) volt.

1. táblázat. A reprodukív életszakasz jellemzőinek (átlag és SE) szekuláris változása (az 1920–1970-es években született magyar nők körében).

Table 1. Secular changes of reproductive life parameters (mean and SE; in Hungarian women born between the 1920–1970s).

	Születési kohorsz – Birth cohorts					
	1920	1930	1940	1950	1960	1970
Menopauzakor (év) – Age at menopause (ys)	51,8 (0,4)	51,2 (0,4)	52,0 (0,4)	51,2 (0,4)	–	–
PM kezdete (év) – Onset of PM (ys)	49,8 (1,4)	48,6 (1,3)	49,4 (2,0)	49,7 (1,2)	49,4 (1,5)	–
Menarchekor (év) – Menarcheal age (ys)	14,0 (0,1)	13,7 (0,1)	13,6 (0,1)	13,3 (0,1)	12,9 (0,1)	12,7 (0,2)
MC hossza (nap), P MC length (days), P	32,5 (1,4)	32,6 (1,3)	33,3 (1,7)	32,3 (1,6)	33,0 (1,8)	32,6 (3,2)
MC hossza (nap), Y MC length (days), Y	30,8 (1,2)	32,5 (1,2)	30,7 (1,3)	30,5 (1,2)	30,9 (1,5)	29,8 (2,4)
MC hossza (nap), A MC length (days), A	30,7 (1,0)	31,7 (1,1)	30,6 (1,3)	29,9 (1,1)	30,7 (1,5)	31,0 (2,5)
MC hossza (nap), PM MC length (days), PM	50,3 (7,9)	56,8 (5,8)	58,9 (7,2)	50,9 (6,1)	56,1 (9,3)	–
MV hossza (nap), P MF length (days), P	6,5 (1,0)	6,5 (0,9)	7,0 (1,2)	5,9 (0,6)	6,8 (1,0)	7,22 (1,4)
MV hossza (nap), Y MF length (days), Y	6,5 (1,0)	6,6 (0,8)	7,0 (1,1)	6,5 (0,8)	6,0 (0,7)	5,6 (0,2)
MV hossza (nap), A MF length (days), A	6,5 (0,9)	6,6 (1,0)	7,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,6 (1,0)	6,6 (1,4)
MV hossza (nap), PM MF length (days), PM	7,0 (4,4)	8,1 (3,3)	12,7 (6,3)	6,9 (2,5)	10,6 (8,0)	–

MC: menstruációs ciklus – menstrual cycle, MV/MF: menstruációs vérzés – menstrual flow, P: serdülőkori – puberty, Y: fiatal felnőttkor – youth, A: felnőttkor – adulthood, PM: perimenopauza – perimenopause

A menopauzakorhoz hasonlóan a menstruációs ciklusok rendszertelenné válásának kora sem mutatott szekuláris változást a vizsgált nők körében (ANOVA $p=0,852$), átlag értéke 48,3 év (SE=0,8 év), míg mediánértéke 48,4 év (95%-os konfidencia intervallum: 47,6–49,2 év) volt, ami azt jelenti, hogy kb. 3 évvel a menopauzakor 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 az 1920-as években születettek 14,0 éves átlagáról az 1970-es években születettek 12,7 éves átlagáig fokozatosan csökkent, majd nem változott hazánkban (ANOVA $p < 0,001$). A menopauza-vizsgálatunk során retrospektív módon gyűjtött, ill. 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 (Bodzsár és Zsákai 2012).

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 menarchekorok egyre korábbi életkorra tolódása és a menopauzák változásának hiánya eredményezett.

Megállapítást nyert, hogy a menstruációs ciklus hossza pubertáskori kezdetétől (átlagosan 31–32 nap) a menopauzális átmeneti korig nem változik lényegesen (átlag+SE értékek – pubertáskorban: 32,8+0,6 nap, ANOVA $p=0,973$, fiatal felnőttkorban: 31,0+0,5 nap, ANOVA $p=0,614$, felnőttkorban: 30,8+0,6 nap, ANOVA $p=0,759$), míg a menopauzális átmeneti időszakban a ciklus hossza és a hossz variációja is lényegesen megnő (átlag+SE: 54,0+3,1 nap, ANOVA $p=0,759$). A menstruációs ciklusok hossza változásának szekuláris trendjét a vizsgált intervallumban nem tudtuk kimutatni.

A menstruációs vérzések hossza hasonlóan stabil a perimenopauzális életkorig, átlagosan 6–7 nap hosszúságú (átlag+SE értékek – pubertáskorban: 6,5+0,4 nap, ANOVA $p=0,968$, fiatal felnőttkorban: 6,4+0,4 nap, ANOVA $p=0,960$, felnőttkorban: 6,6+0,4 nap, ANOVA $p=0,908$), azonban a menopauzális átmeneti életkorban a vérzések időtartama is megnövekszik (amit ezúttal is a variációs terjedelmének növekedése kísér) átlagosan 7–12 napra (átlag+SE: 8,8+1,7 nap, ANOVA $p=0,461$). Szekuláris változás a menstruációs vérzések hosszában sem mutatható ki a vizsgált intervallum során.

A reprodukciós élet mutatói és a menopauzák közötti kapcsolatrendszer

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 menopauzákra gyakorolt hatását teszteltük egymástól függetlenül. 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 (2. táblázat).

A többtényezős Cox-féle proporcionális kockázat-elemzés során az egytényezős elemzésekkel kimutatott, fentiekben leírt összefüggéseket igazoltuk a menopauzák 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 nőkkel szemben a korai menopauza kockázatát. A terhességek számának növekedésével a korai menopauza kockázata az elemzés alapján egyre kisebb (3. táblázat).

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

Table 2. Significance levels in the Kaplan–Meier univariate survival analysis of the relation between the studied reproductive parameters and the age at menopause (p, significant values are in bold, df: degree of freedom).

Kockázati becslő tényező – Risk factors	χ^2	df	p
Hormontartalmú fogamzásgátlók szedése – Hormonal contraceptives	4,370	1	0,037
Ciklus hossza – Cycle length: pubertáskor – puberty	0,079	2	0,961
fiatal felnőttkor – youth	1,733	2	0,420
felnőttkor – adulthood	2,803	2	0,246
klimaktérium – climacterium	4,358	2	0,016
Vérzés hossza – Bleeding length: pubertáskor – puberty	3,334	2	0,189
fiatal felnőttkor – youth	4,604	2	0,100
felnőttkor – adulthood	4,692	2	0,096
klimaktérium – climacterium	0,822	2	0,663
Terhességek száma – Number of gestations	5,070	4	0,028
Menarchekor – Age of menarche	0,471	2	0,790
Szoptatás – Lactation	0,023	1	0,879
Születési kohorsz – Birth cohorts	49,828	4	<0,001

3. táblázat. A menopauza bekövetkezéének kockázati arányai (HR) a reprodukív élet vizsgált mutatói függvényében (Cox-féle kockázat-elemzés, születési kohorszra korrigált elemzés, 95%CI: 95%-os konfidencia intervallum, *: referencia kategória; p=0,019, omnibusz teszt).

Table 3. Hazard ratio (HR) of the onset of menopause according to the studied reproductive parameters (adjusted for birth cohorts) in the Cox proportional regression modelling (95%CI: 95% confidence interval, *: reference category in the analysis, p=0,019, omnibus test).

Reprodukív élet mutatói – Reproductive life variables		HR	95% CI	
Hormontartalmú fogamzásgátlók szedése – Hormonal contraceptives	Nem – No*	1,000	1,000	–
	Igen – Yes	0,522	0,271	1,005
Ciklus hossza a klimaktériumban – Cycle length in climacterium	Rövid – Short	1,868	0,771	4,525
	Átlagos – Average	1,767	1,009	3,097
	Hosszú – Long*	1,000	1,000	–
Terhességek száma – Number of gestations	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

Következtetések

A „Reprodukív öregedést kísérő testszerkezeti változások változókorú nőkben” című kutatásunkhoz kapcsolódóan meghatároztuk az ún. menstruációs történetnek a női reprodukív életszakasz különböző életkorokra (pubertás-, fiatal felnőtt-, felnőtt- és

perimenopauzális életkori) jellemző hazai mutatóit (menarchekor, a ciklusok perimenopauzális rendszertelenségének kezdete kora, menopauzator, menstruációs ciklusok hossza, menstruációs vérzések hossza) a vizsgálatban résztvevő 35+ éves nők körében gyűjtött adatok alapján.

A menopauzator, ami eredményeink alapján hazánkban átlagosan 51,3 évesen következik be, illetve a perimenopauzális életszakasz kezdete, ami kb. 3 évvel a menopauza bekövetkezése előtt jelentkezik a magyar nőknél, a nemzeti referencia-értékek ismeretében értékes információul szolgálhat a változókorú nők, illetve kezelőorvosai számára, hiszen mindkét mutató az általános öregedési folyamatok, az egészségi állapot felmérésekor, vizsgálatok fontos viszonyítási pontként, ill. a szükséges kezelések kiválasztásának egyik szempontjaként használható. A reprodukciós történet mutatói közötti összefüggések feltárása pedig abban segíthet, hogy esetünkben a menopauzator bekövetkeztét előrejelezhessük a reprodukciós életszakasz többi mutatójának ismeretében.

Több tényező kockázat-elemzésünk alapján a korai menopauza kialakulásának valószínűségét csökkenti a magyar népességben a hormontartalmú fogamzásgátlók valaha történt szedése, a relatíve hosszú perimenopauzális menstruációs ciklus és az egyre nagyobb számú terhességek.

A nők reprodukciós életének mutatói közötti összefüggésrendszer kapcsán a szakirodalomban meglehetősen ellentmondásos eredményeket találhatunk. Vizsgálati eredményeink ezek közül a következő kapcsolatokat, illetve azok hiányát tudta megerősíteni a reprodukciós élet mutatói között:

- a reprodukciós élet kezdetét jelző menarchekor és a végét jelentő menopauzator között nincs szignifikáns kapcsolat (van Noord és mtsai 1997, McKinlay 1996);
 - a hosszabb menstruációs ciklus idősebb menopauzator valószínűségét növeli (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 reprodukciós 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 menopauzator és a menstruációs ciklus hossza között nincs jelentős kapcsolat (Den Tonkelaar és mtsai 1998, Whelan és mtsai 1990).

Kutatásunk során további célunk elemezni az életmód tényezőit, ill. a szocio-ökonómiai státusz és a reprodukciós történet jellemzőit, a menopauzát kísérő pszichoszomatikus tünetek gyakoriságát, a nők változókorú testszerkezetében a ciklusok közötti kapcsolatrendszerrel, mert mindezekre vonatkozóan is nagyon kevés hazai (egészséges nők vizsgálatára épülő elemzések alapján meghatározott) információ áll rendelkezésünkre.

* * *

Köszönetnyilvánítás: A vizsgálat az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok támogatásával (OTKA K83966. számú pályázat) valósulhatott meg.

Irodalom

- Bodzsár, É., Zsákai, A. (2012): *Magyar gyermekek és serdülők testfejllettségi állapota – Országos Növekedésvizsgálat 2003-2006*. Plantin Kiadó, Budapest.
- 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.
- 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 aged 35–49 years. *American Journal of Epidemiology*, 153(12): 1159–1165.
- Cooper, G.S., Sandler, D.P. (1998): Age at natural menopause and mortality. *Annals of Epidemiology*, 8: 229–235.
- Cramer, D.W., Xu, H. (1996): Predicting age at menopause. *Maturitas*, 23(3): 319–326.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dratva, J., Real, F.G., Schindler, C., Ackermann-Liebrich, 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.
- Gold, E.B. (2011): The Timing of the Age at Which Natural Menopause Occurs. *Obstetrics and Gynecology, Clinics of North America*, 38: 425–440.
- 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.
- Harlow, B.L., Signorello, L. (2000): Factors associated with early menopause. *Maturitas*, 35: 3–9.
- Johannes, C.B., Crawford, S.L. (1999): Menstrual bleeding, hormones, and the menopausal transition. *Seminars in reproductive endocrinology*, 17(4): 209–309.
- Kaczmarek, M. (2007): The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas*, 57(2): 139–153.
- 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.
- McKinlay, S.M. (1996): The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*, 23: 137–145.
- Perls, T.T., Fretts, R.C. (2001): The evolution of menopause and human life span. *Annals of Human Biology*, 28(3): 237–245.
- Schoenaker, D.A.J.M., Jackson, C.A., Rowlands, J.V., Mishra, G.D. (2014): Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause. *International Journal of Epidemiology*, DOI: 10.1093/ije/dyu094.
- 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.
- Sy, J.P., Taylor, J.M.G. (2000) Estimation in a Cox Proportional Hazards Cure Model. *Biometrics*, 56(1): 227–236.

- 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.
- Weinstein, M., Gorrindo, T., Riley, A., Mormino, J., Niedfeldt, J., Singer, B., Rodriguez, G., Simon, J., 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., McConnaughey, D.R., Weinberg, C.R. (1990): Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *American Journal of Epidemiology*, 131(4): 625–632.

Levelezési cím: Zsákai Annamária
Mailing address: Eötvös Loránd Tudományegyetem
Embortani Tanszék
Pázmány Péter sétány 1/C.
H-1117 Budapest
Hungary
zsakaia@elte.hu