### Wpływ aktywności fizycznej na objawy klimakterium

# The influence of physical activity on climacteric symptoms

Aneta Dąbek<sup>1, A,B</sup>, Agnieszka Adamiec<sup>2, C,E</sup>, Witold Rekowski<sup>3, D</sup>, Piotr Czyżewski<sup>1, F</sup>

- ¹ Zakład Rehabilitacji w Chorobach Wewnętrznych i Chirurgii, Katedra Rehabilitacji, Wydział Rehabilitacji, Akademia Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego w Warszawie
- <sup>2</sup> Samodzielny Zespół Publicznych Zakładów Lecznictwa Otwartego Warszawa Targówek
- <sup>3</sup> Zakład Bioetyki i Problemów Społecznych Medycyny, Katedra Psychospołecznych Podstaw Rehabilitacji, Wydział Rehabilitacji, Akademia Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego w Warszawie

## i założeń (preparing concepts)

B – opracowanie metod (formulating methods)

A – opracowanie koncepcii

- C przeprowadzenie badań (conducting research)
- D opracowanie wyników (processing results)
- E interpretacja i wnioski (nterpretation and conclusions)
- F redakcja ostatecznej wersji (editing the final version)

#### Streszczenie

Wstęp: Zespół klimakteryczny dotyczy 85-87 % kobiet w okresie pomenopauzalnym. Typowe objawy zespołu klimakterycznego to: uderzenia gorąca, wzmożona potliwość, zawroty głowy, wzrost temperatury, kołatanie serca, depresja, labilność emocjonalna, osłabienie koncentracji i pamięci oraz zaburzenia snu. Celem pracy było określenie związku między nasileniem zespołu klimakterycznego a aktywnością fizyczną.

*Materiał i metody:* Przebadano 105 zdrowych kobiet w okresie klimakterium (45-65 lat). Średnia wieku badanych kobiet wynosiła 52 lata SD 5,2. W badaniu wykorzystano metodę sondażową. Narzędzia badawcze stanowiła ankieta własna, wskaźnik klimakteryczny Kuppermana oraz skala Borga. Dodatkowo utworzono: wskaźnik intensywności wysiłku oraz wskaźnik różnorodności aktywności fizycznej. Do analizy statystycznej wykorzystano program STATISTICA. Przyjęto poziom istotności p<0,05.

Wyniki: Istnieje istotny związek (p=0,001) między częstością podejmowania aktywności fizycznej a nasileniem zespołu klimakterycznego. Ponad połowa badanych (54,3%) ćwiczyła "często" lub "regularnie" i u tych osób nie wystąpiła "ciężka" postać zespołu klimakterycznego. Stwierdzono istotną zależność między BMI a nasileniem objawów klimakterium (p=0,004) oraz między obwodem tali i objawami klimakterium (p=0,001).

*Wnioski:* Im większa intensywność, różnorodność i częstotliwość podejmowanej aktywności fizycznej tym mniej nasilony zespół klimakteryczny. Badane z prawidłowym BMI i obwodem talii do 80 cm łagodniej przechodziły okres klimakterium. Aktywność fizyczna łagodzi zmiany fizyczne i psychiczne zachodzące w okresie klimakterium.

Słowa kluczowe:

klimakterium, aktywność fizyczna, wskaźnik Kupermana, skala Borga

e-mail: anetadabek@o2.pl

#### **Abstract**

Introduction: The menopausal syndrome affects 85-87% post-menopausal women. Typical symptoms include: hot flashes, heavy sweats, dizziness, increased body temperature, heart palpitations, depression, mood swings, distorted concentration, distorted memory and interrupted sleeping patterns. The literature on effects of physical activity on menopausal symptoms seems to be inconsistent. The aim of this study was to determine the relationship between intensified menopausal syndrome and undertaking physical activity.

*Material and methods:* We studied 105 healthy menopausal women (aged 45 to 65). Their mean age was 52 SD 5.2. We used the survey method. The research tools were: questionnaire we devised, Kupperman index and Borg scale. Additionally, we devised: physical effort intensity index and physical activity variety index. To conduct the statistical analysis, we used STATISTICA programme. We set statistical significance at p<0.05.

Results: We found a statistically significant relationship between the frequency of undertaking physical activity and the intensity of menopausal syndrome. More than a half of the subjects (54.3%) did physical exercise "often" or "regularly", and they did not suffer from the "severe" form of menopausal syndrome. We found a significant relationship between the BMI and intensity of menopausal symptoms (p=0.04) and between the waist size and menopausal symptoms (p=0.001).

Conclusions: The more intense, varied and frequent physical activity, the less intense menopausal symptoms. The subjects with normal BMI and waist narrower than 80cm had less difficult menopause. Physical activity reduces physical and psychological changes experienced in the climacteric.

#### Key words:

#### menopause, physical activity, Kupperman index, Borg scale

#### Wstęp

Około 1/3 życia kobiet przypada na okres pomenopauzalny. W tym okresie dochodzi do obniżenia stężenia hormonów płciowych co powoduje zmiany w całym organizmie a w szczególności w układzie krążenia: wylewy, zatory, zawały; w układzie kostnym: osteoporoza oraz w układzie nerwowym m.in. choroba Alzheimera [1, 2]. Niedobór estrogenów przyczynia się do atrofii tkanek estrogenozależnych: skóry, pochwy, macicy, jajników czy cewki moczowej. Na skutek zaburzonej gospodarki węglowodanowo-lipidowej następuje zwiększenie masy ciała prowadzące do otyłości ogólnej lub-co gorsze i dwa razy częstsze- otyłości brzusznej [2-5]. Typowe objawy zespołu klimakterycznego można podzielić na neurowegetatywne: uderzenia gorąca, nocne poty, zwroty głowy, wzrost temperatury i kołatanie serca oraz psychoemocjonalne: depresja, labilność emocjonalna, wzmożona drażliwość, osłabienie koncentracji i pamięci oraz zaburzenia snu. Nasilone objawy zespołu klimakterycznego znacząco obniżają jakość życia co potwierdzają liczni autorzy [6-9].

Celem badań było określenie związku między nasileniem zespołu klimakterycznego a aktywnością fizyczną.

Postawiono następujące pytania badawcze:

- 1. Czy podejmowanie aktywności fizycznej ma wpływ na objawy zespołu klimakterycznego?
- 2. Czy nasilenie objawów zespołu klimakterycznego ma związek z:

- a) wiekiem
- b) BMI
- c) obwodem talii
- d) intensywnością podejmowanego wysiłku
- e) wybieraną formą ruchu

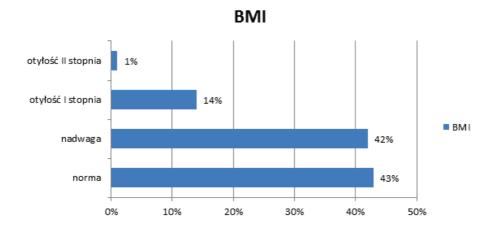
#### Materiał i metody

Przebadano 105 zdrowych kobiet w okresie klimakterium w wieku średnio 52 + 5,2 lat. Badania przeprowadzono na przełomie kwietnia i maja 2015 roku na grupie kobiet przypadkowo spotkanych na terenie AWF (słuchaczki Uniwersytetu Trzeciego Wieku, pracownice AWF, babcie towarzyszące wnukom na placu zabaw). Kryterium włączenia: płeć żeńska, wiek 45-65 lat, zdrowie. Kryterium wyłączenia: brak zgody na udział w badaniu, wiek powyżej 65 lat, choroby uniemożliwiające aktywność fizyczną.

Poniżej na rycinie 1 przedstawiono rozkład częstości BMI badanych kobiet.

Obwód talii był mierzony w linii pachowej, w połowie odległości pomiędzy łukiem żebrowym, a grzebieniem kości biodrowej. Obwód talii u badanych kobiet mieścił się w przedziale od 62 do 120 cm, średnio 83 cm.

W badaniach wykorzystano metodę sondażową. Narzędzia badawcze stanowiła: ankieta własna, wskaźnik klimakteryczny Kuppermana, skala Borga. Po przeanalizowaniu pytań i odpowiedzi zawartych w ankiecie własnej dodatkowo utworzono: wskaźnik intensywno-



Ryc.1. BMI osób badanych

Fig.1. The BMI menopausal woman

ści wysiłku oraz wskaźnik różnorodności aktywności fizycznej. Pierwszy to iloczyn częstości podejmowania aktywności fizycznej, czasu trwania jednorazowej sesji ćwiczeń i skali Borga. Drugi-różnorodność aktywności fizycznej- oblicza się sumując wybierane przez ankietowane formy ruchu. Korelacja na poziome 0,59.

Ankieta własna składała się z 14 pytań. Pytania dotyczyły danych socjodemograficznych (wiek, wzrost, masa ciała, obwód talii) oraz aktywności fizycznej (częstość, czas trwania jednostki, preferowane formy ruchu).

Wskaźnik klimakteryczny Kuppermanna służy do oceny nasilenia zespołu klimakterycznego. Na objawy wypadowe składały się: uderzenia gorąca, pocenie się, zaburzenia snu, nerwowość, przygnębienie, zawroty głowy, ogólne osłabienie, bóle stawów, bóle głowy, kołatanie serca, parestezje. W zależności od stopnia nasilenia danego objawu wypadowego badane przypisywały im punkty od 0 do 3, gdzie 0 oznaczało brak skargi a 3 objawy silnie wyrażone. Suma punktów od 0 do 51 pozwalała ocenić nasilenie zespołu klimakterycznego, gdzie postać lekka od 0 do 15 punktów, postać średnia od 15 do 26 punktów i postać ciężka powyżej 26 punktów.

Skala Borga służy do orientacyjnej oceny intensywności wysiłku. Wykorzystuje się w niej liniowy związek skurczów serca z pułapem tlenowym (VO2max). Zadaniem badanego jest wskazanie na skali od 6 do 20 wartości odpowiadającej natężeniu wysiłku. Wskazana wartość - przemnożona przez 10 - określa z dużym prawdopodobieństwem wartość HR w trakcie zajęć ruchowych [10].

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wykorzystano program: "Microsoft Excel 2007" oraz "STATISTICA". W celu zbadania zależności między aktywnością fizyczną a wskaźnikiem Kuppermana posłużono się tabelami krzyżowymi. Istotność statystyczną badano testem Chi kwadrat. Przyjęty poziom istotności wynosił p≤0,05. Siłę związku pomiędzy zmiennymi określono przy pomocy miary przeznaczonej dla zmiennych nominalnych v-Cramera.

#### Wyniki

U badanych, które ćwiczyły "często" i "regularnie" nie wystąpiła ciężka postać zespołu klimakterycznego (tab.1.).

Tab. 1. Częstość podejmowania aktywności fizycznej a wskaźnik Kuppermana

Tab. 1. Frequency of physical activity and the Kupperman index

Częstość podejmowania aktywności fizycznej	Wskaźnik Kuppermana			0-41
	Postać lekka	Postać średnia	Postać ciężka	Ogół
wcale	28,6%	57,1%	14,3%	7%
rzadko	34,1%	46,3%	19,5%	39%
często	72,1%	27,9%	0%	41%
regularnie	85,7%	14,3%	0%	13%
ogół	56,2%	35,2%	8,6%	100%
Chi-kwadrat Pearsona p= 0,001	20,270	33,270	1 0,070	100/0
V Cramera n= 0 3				

Badane z prawidłowym BMI miały lekką bądź średnią postać zespołu klimakterycznego. U wszystkich kobiet z otyłością II stopnia stwierdzono ciężką postać zespołu klimakterycznego (tab.2.).

Kobiety z prawidłowym obwodem talii (do 80 cm) nie miały ciężkiej postaci zespołu klimakterycznego (tab. 3.).

Biorąc pod uwagę wskaźnik intensywności wysiłku (iloczyn częstości podejmowania aktywności, czasu

trwania jednostki i skali Borga) ankietowane zostały podzielone medianą (12) na 2 grupy. Pierwsza grupa kobiet cechowała się niskim wskaźnikiem intensywności. W tej grupie prawie połowa 46,3 % ankietowanych uskarżała się na postać średnią zespołu klimakterycznego. U pań z wysokim wskaźnikiem intensywności ćwiczeń w ogóle nie wystąpiły ciężkie objawy a 76,5 % kobiet miało postać lekką zespołu (tab.4.).

Tab. 2. BMI a wskaźnik Kuppermana

Tabl. 2. The BMI and the Kupperman index

BMI	Wskaźnik Kuppermana			0~41	
	Postać lekka	Postać średnia	Postać ciężka	Ogół	
norma	60%	40%	0%	43%	
nadwaga	59,09%	29,55%	11,36%	42%	
Otyłość I stopnia	40%	40%	20%	14%	
Otyłość II stopnia	0%	0%	100%	1%	
ogół	56%	35%	9%	100%	
Chi-kwadrat Pearsona p= 0,004					
V Cramera p= 0,3					

Tab. 3. Obwód talii a wskaźnik Kuppermana

Tab. 3. Waist circumference and the Kuppermana index

Obwód talii	Wskaźnik Kuppermana			0-41	
	Postać lekka	Postać średnia	Postać ciężka	Ogół	
Do 80 cm	36%	15%	0%	48,6%	
Powyżej 80 cm	23%	22%	9%	51,4%	
ogół	56,2%	35,2%	8,6%	100%	
Chi-kwadrat Pearsona p= 0,001					
V Cramera p= 0,36					

Tab. 4. Wskaźnik intensywności wysiłku a wskaźnik Kuppermana

Tab. 4. Physical effort intensity index and the Kupperman index

Wskaźnik intensywności wysiłku	Wskaźnik Kuppermana			Ogál		
(pkt)	Postać lekka	Postać średnia	Postać ciężka	- Ogół		
0-12	37,0%	46,3%	16,7%	51,4%		
13-54	76,5%	23,5%	0,0%	48,6%		
ogół	56,2%	35,2%	8,6%	100,0%		
Chi-kwadrat Pearsona p= 0,001						
V Cramera p= 0,4						

Tab. 5. Wskaźnik różnorodności aktywności fizycznej a wskaźnik Kuppermana

Tab. 5. Physical activity variety index and the Kupperman index

Wskaźnik różnorodności aktywności	Wskaźnik Kuppermana			Ogół	
fizycznej	Postać lekka	Postać średnia	Postać ciężka	Og01	
0-5 form ruchu	44,1%	40,7%	15,3%	56,2%	
6-11 form ruchu	71,7%	28,3%	0,0%	43,8%	
ogół	56,2%	35,2%	8,6%	100,0%	
Chi-kwadrat Pearsona p= 0,003					
V Cramera p= 0,3					

W tabeli 5 przedstawiono nasilenie zespołu klimakterycznego w zależności od wskaźnika różnorodności aktywności fizycznej (suma uprawianych form ruchu). U badanych, które podejmowały więcej form nie wystąpiła ciężka postać zespołu klimakterycznego.

Biorąc pod uwagę wiek ankietowanych, w podziale na roczniki, najliczniejszą grupę stanowiły panie w wieku 45 lat (10,5 %) z lekką postacią zespołu klimakterycznego. Szczegółowa analiza nie wykazała istotnego związku między wiekiem badanych kobiet a wskaźnikiem Kupermana (Chi-kwadrat Pearsona p= 0,2; V Cramera p= 0,06).

#### Dyskusja

Analiza literatury dotycząca wpływu aktywności fizycznej na objawy zespołu klimakterycznego ujawniła szereg kontrowersji. Liczni autorzy donosza o pozytywnym oddziaływaniu ruchu na objawy klimakterium, inni autorzy- przeciwnie- nie dostrzegają takiego związku. Z naszych badań wynika, że u kobiet podejmujących aktywność fizyczna "często" i "regularnie" nie wystapiła ciężka postać zespołu klimakterycznego. Do podobnych wniosków doszli Kim i wsp, którzy przebadali 631 zdrowych kobiet w wieku 44-56 lat. Do oceny objawów związanych z menopauzą użyli kwestionariusza MENQOL (the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire). Zawierał on opis 29 objawów wazomotorycznych, psychosocjalnych, fizycznych i seksualnych. Poziom aktywności fizycznej zbadano za pomocą kwestionariusza IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). Składał się on z pytań dotyczących umiarkowanych i intensywnych aktywności. Autorzy stwierdzili, że aktywność fizyczna była skorelowana z objawami psychosocjalnymi i fizycznymi. Grupa ćwicząca z umiarkowaną intensywnością cechowała się najlżejszymi objawami wypadowymi [11]. Podobnie Guimarães i wsp. dowiedli, na grupie 104 kobiet w wieku 45-59 lat, że aktywność fizyczna powyżej 60 minut dziennie istotnie redukuje objawy przekwitania i poprawia jakość życia [7]. Do zupełnie innych wniosków doszli Nelson i wsp. po przebadaniu 436 kobiet w wieku 35-47 lat. Podzieli oni badane kobiety na 4 grupy według ilości kilokalorii spalanych w czasie aktywności fizycznej. Porównali to z MSL (Menopausal Symptoms List) zaadaptowaną na podstawie wskaźnika klimakterycznego Kuppermana. Z ich badań wynika, że uprawianie aktywności fizycznej nie jest skorelowane z objawami somatycznymi, wazomotorycznymi oraz występowaniem depresji [12]. Z kolei Snerfeld i wsp. porównywali grupę kobiet uczestniczących w 12 tygodniowym programie ćwiczeń z kobietami, które nie prowadziły aktywnego trybu życia. Nie zauważyli istotnych różnic w zgłaszanych dolegliwościach okresu przekwitania [13].

Tak sprzeczne wyniki autorów mogą być spowodowane problemem z rzetelnym określeniem wieku me-

nopauzy. Zwykle menopauza występuje między 40 a 58 rokiem życia jednakże liczni autorzy [2, 14] podkreślają, że wiek menopauzy zależy od wielu czynników zarówno środowiskowych jak i genetycznych. Na przykład w populacji polskich kobiet ostatnia miesiączka pojawia się średnio w wieku 51,2 lat podczas gdy w Egipcie średnia wieku menopauzy to 46,7 lat. Do obiektywnego określenia menopauzy można wykorzystać stężenie hormonów płciowych. Dla kobiet po menopauzie prawidłowa wartość stężenia folikulotropiny FSH wynosi 25-135 mLU/ml a estradiolu E od 5-54,7 pg/ml [2]. Jednakże badanie stężenia hormonów płciowych jest inwazyjne i drogie. Rzetelne określenie wieku menopauzy jest ważne ze względu na fakt, że zespół klimakteryczny nasila się 2 lata po wystąpieniu ostatniej miesiączki [14]. W badaniach Nelsona i wsp. średnia wieku kobiet wynosiła 42 lata co mogło wpłynać na wyniki badań. W naszych badaniach średnia wieku kobiet wynosiła 52 lata. Nie stwierdziliśmy korelacji między wiekiem badanych a zgłaszanymi objawami zespołu klimakterycznego zapewne dlatego, że nie sam wiek a poziom hormonów płciowych był tu najistotniejszy. Natomiast inni badacze, uważają, że nasilenie symptomów okresu przekwitania postępuje wraz z wiekiem [14-16].

Kolejnym ważnym czynnikiem związanym z objawami klimakterium była masa ciała. Zwiększenie masy ciała u kobiet w okresie okołomenopauzalnym obserwuje się na całym świecie. Badanie przeprowadzone na polskiej populacji 10.000 kobiet wykazało, że wraz z wiekiem wzrasta BMI oraz WHR (waist to hip ratio) [5]. Związek pomiędzy wysokim BMI a nasileniem objawów zespołu klimakterycznego potwierdziło wielu autorów [16-19]. W naszych badaniach stwierdziliśmy istotną zależność między BMI a nasileniem objawów klimakterium (p=0,004) oraz między obwodem tali i objawami klimakterium (p=0,001).

Biorąc pod uwagę wzrost długości życia oraz aktywności zawodowej kobiet należy dążyć do łagodzenia objawów zespołu klimakterycznego oraz stosować profilaktykę chorób wynikających z niedoboru hormonów płciowych. Wymaga to zrozumienia zmian zachodzących w organizmie dojrzałych kobiet oraz rzetelnych badań naukowych. Aktywność fizyczna jest najtańszą, ogólnodostępną i małoinwazyjną formą profilaktyki i leczenia problemów związanych z okresem klimakterium i senium [20-22].

#### Wnioski

- Im większa częstotliwość, intensywność i różnorodność aktywności fizycznej tym mniejsze objawy zespołu klimakterycznego.
- 2. Kobiety z prawidłowym BMI i obwodem tali do 80 cm łagodniej przechodzą klimakterium.
- 3. Aktywność fizyczna łagodzi zmiany fizyczne i psychiczne zachodzące w okresie klimakterium.

 Aktywność fizyczna jest ogólnodostępną, małoinwazyjną i tanią formą profilaktyki chorób okresu klimakterium.

#### Piśmiennictwo

- Pachocka L. Analiza porównawcza stylu życia otyłych kobiet przed menopauzą i w okresie perimenopauzy. Roczn PZH 2010; 61(4):389-393.
- Rumianowski B, Brodowska A, Karakiewicz B, Grochans E, Ryterska K, Laszczyńska M. Czynniki środowiskowe wpływające na wiek wystąpienia naturalnej menopauzy u kobiet. Prz Menopauzalny 2012; 5:412-416.
- Jakubiec D, Jarnut W, Jonak W, Chromik K, Sobiech K. Skład ciała a jakość życia mierzona Kwestionariuszem Ogólnego Stanu Zdrowia Davida Goldberga u kobiet w wieku 55-60 lat. Prz Menopauzalny 2012; 6:478-481.
- Tkaczuk-Włach J, Włach R, Sobstyl M, Jakiel G. Otyłość w okresie około- i pomenopauzalnym. Prz Menopauzalny 2012; 6:514-517.
- Bąk-Sosnowska M, Skrzypulec- Plinta V. Przyczyny nadmiernej masy ciała u kobiet w okresie menopauzalnym. Prz Menopauzalny 2012; 1:31-35.
- Ćwirlej A, Wilmowska-Pietruszyńska A. Ocena wpływu systematycznej aktywności fizycznej na jokość życia kobiet po menopauzie. Young Sport Science of Ukraine 2010; 4: 179-185.
- Guimarães A, Baptista F. Influence of habitual physical activity on the symptoms of climacterium/menopause and the quality of life of middle-aged women. Int J Womens Health 2011; 3:319-328.
- 8. Posturyńska M, Rechberger T, Postawski K. Objawy uroginekologiczne i ich wpływ na jakość życia w okresie przekwitania. Prz Menopauzalny 2006; 6:388-92.
- Daley A, MacArthur C, Stokes-Lampard H. Exercise participation, body mass index, and health-related quality of life in women of menopausal age. Br J Gen Pract 2007; 57:130-135.
- 10. Rutkowska E. Ocena aktywności fizycznej w badaniach podmiotowych. Fizjoterapia 2012; 1(35):119-125.

- Kim M, Cho J, Ahn Y, Yim G, Park HY. Association between physical activity and menopausal symptoms in perimenopausal women. BMC Women's Health 2014, 14: 122.
- 12. Nelson DB, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, Gracia CR, Schmitz KH. Effect of physical activity on menopausal symptoms among urban women. Med Sci Sports Exerc 2008; 40(1):50-58.
- 13. Sternfeld B, et al. Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. Menopause 2014; 21(4):330-338.
- Kaczmarek M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. Maturitas 2007; 57:139-153.
- Barnaś E, Krupińska A, Kraśnianin E, Raś R. Funkcjonowanie psychospołeczne i zawodowe kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Prz Menopauzalny 2012; 4: 296-304.
- Sénéchal M, Bouchard DR, Dionne IJ. The effects of lifestyle interventionsin dynapenic- obese postmenopausal women. Menopause 2012; 19:1015-1021.
- 17. Amabebe E, Osayande S, Ozoene J, Ugwu A. Relationship between Menopausal Sweating and Body Mass Index. Open J Endocr Metab Dis 2014; 4:137-146.
- Alexander C, Cochran CJ, Gallicchio L, Miller SR, Flaws JA, Zacur H. Serum leptin levels, hormone levels, and hot flashes in midlife women. Fertil Steril 2010; 94:1037-1043
- Qibin Qi at al. Television watching, leisure time physical activity and the genetic predisposition in relation to body mass index in woman and men. Circulation 2012;126:1821-1827.
- 20. El Khoudary R at al. Longitudinal assessment the menopausal transition endogenous sex hormons and perceptionof physical functioning:the study of woman health across the nation. J Gerontol 2014;69(8);1011-1017.
- 21. Griffiths A at al. Association of physical activity with future mental health in older, mid-life and younger woman. Eur J Public Health 2014;24(5):813-818.
- 22. Overdorf V, Kollia B, Makarec K, Aleva Szelles C. The relationship between physical activity and depressive symptoms in healthy older woman. Gerontology Geriatric Medicine 2016;2:1-8.