

# Vloga prehranskih in okoljskih dejavnikov pri tveganju za nastanek prezgodnje menopavze

## THE ROLE OF NUTRITIONAL AND ENVIRONMENTAL FACTORS IN THE RISK OF EARLY MENOPAUSE

Vid VIČIČ<sup>1</sup>, Andreja KUKEC<sup>2</sup>, Ruža PANDEL MIKUŠ<sup>1</sup>, Ksenija GERŠAK<sup>3</sup>, Janez MRAVLJAK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Katedra za biomedicino v zdravstvu.

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje

<sup>3</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za ginekologijo in porodništvo

<sup>4</sup>Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za farmacevtsko kemijo

### Kaj je znanega?

Prezgodnja menopavza prizadene približno 1 % žensk med 30 in 39 letom. Ženske s prezgodnjo menopavzo imajo zelo zmanjšano reprodukativno sposobnost. Že dolgo je znana zlasti povezava kajenja in nizkega indeksa telesne mase (ITM) s starostjo pri nastopu menopavze.

### Kaj je novega?

Zelo malo je znanega o strategijah preprečevanja in napovedovanja prezgodnje menopavze, saj primanjkuje relevantnih epidemioloških raziskav. Eden izmed etioloških mehanizmov nastanka prezgodnje menopavze je oksidativni stres. Morda bi z merjenjem kazalcev oksidativnega stresa lahko napovedali višje tveganje za prezgodnjo menopavzo, kar bi lahko omogočilo zgodnejše izvajanje ukrepov za ohranitev reprodukativne sposobnosti.

### Navajajte kot:

Vičič V. Vloga prehranskih in okoljskih dejavnikov pri tveganju za nastanek prezgodnje menopavze. Revija Javno zdravje 2020; 08: 1-7.

### Prispelo:

11. 12. 2019

### Sprejeto:

25. 09. 2020

### Korespondenca:

vidivic@gmail.com

Članek je licenciran pod pogoji Creative Commons Attribution 4.0 International licence. (CC-BY licenca). The article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY license).

### Izvleček

**Uvod:** Prezgodnja menopavza je arbitrarno opredeljena kot izguba aktivnosti ovarijev pred 40. letom starosti. Prezgodnja menopavza prizadene okoli 1 % žensk med 30. in 39. letom oziroma 0,1 % žensk v starosti od 15 do 29 let.

**Namen** preglednega članka je razložiti vlogo okoljskih in prehranskih dejavnikov pri nastanku prezgodnje menopavze. **Metode:** Pregled literature. **Rezultati in razprava:** Toksično delovanje reaktivnih kisikovih spojin (ROS), ki je posledica izpostavljenosti kemičnim in fizikalnim dejavnikom ali nezadostnemu delovanju antioksidativnih sistemov, ima vlogo pri apoptozi sekundarnih ovarijskih foliklov. V novejših epidemioloških raziskavah ugotavljajo obratno povezanost med prezgodnjo menopavzo in koncentracijo vitamina D, kalcija, cinka, selena in bakra. Obratno povezanost ugotavljajo tudi pri dejavnikih, povezanih s koncentracijo estrogena, torej višji indeks telesne mase (ITM), multiparnosti, pozna prva nosečnost, pozna menarha in dobra prehranjenost. Pri prezgodnji menopavzi so kazalci oksidativnega stresa povišani, vendar pa so bile vse raziskave narejene na populaciji po diagnozi prezgodnje menopavze. Povišan nivo oksidativnega stresa pri prezgodnji menopavzi sam po sebi ne pomeni vzročne povezanosti, saj je povišan nivo oksidativnega stresa značilen za menopavzo. **Zaključek:** Nadaljnje raziskave bi bilo smiselno usmeriti v ugotavljanje etioloških dejavnikov in izdelavo napovednega modela za pojav prezgodnje menopavze. Napovedni model bi omogočil zgodnjo identifikacijo posameznic z visokim tveganjem za prezgodnjo menopavzo, kar bi omogočilo zgodnje zdravljenje in zamrzovanje spolnih celic. Morda bi ciljno, dovolj zgodnje dodajanje antioksidantov pri skupini žensk z visokim tveganjem za izid prezgodnje menopavze lahko vplivalo na kasnejši nastop menopavze. Preventivni javno-zdravstveni ukrepi usmerjeni v zdrav življenjski slog bi lahko vplivali na kasnejši nastop menopavze.

**Ključne besede:** prezgodnja menopavza, oksidativni stres, ROS, ovarijska rezerva, antioksidanti

### Abstract

**Introduction:** Premature ovarian failure is arbitrarily defined as the loss of ovarian activity before the age of 40. Premature ovarian failure affects about 1 % of women aged 30-39 and 0.1 % of women aged 15-29. **Goal** of review article is to explain influence of environmental and nutritional factors in aetiology of premature menopause. **Methods:** Literature review **Results and Discussion:** The

toxic action of reactive oxygen species (ROS) resulting from exposure to chemical and physical factors or the insufficient activity of antioxidant systems plays a role in the apoptosis of secondary ovarian follicles. Recent epidemiological studies have found an inverse association between premature ovarian failure and vitamin D, calcium, zinc, selenium and copper concentrations in blood. The inverse relationship was also found in factors related to oestrogen concentration in blood: higher BMI, multiparity, late first pregnancy, late menarche and good nutritional status. In premature ovarian failure, indicators of oxidative stress are elevated, but all studies have been conducted on the subjects after diagnosis of premature ovarian failure. Increased levels of oxidative stress in premature ovarian failure do not in itself imply a causal relationship since increased levels of oxidative stress are characteristic of menopause. **Conclusions:** Further research should be directed towards identifying etiological factors and developing a predictive model for the onset of premature menopause. The predictive model would allow early identification of individuals at high risk for premature menopause, thus enabling early treatment and freezing of ovum. Targeted, early antioxidant supplementation in a group of women at high risk of premature menopause may have implications for subsequent onset of menopause. Preventive public health measures aimed at healthy lifestyle could influence the age of onset of menopause.

**Key words** premature ovarian failure, oxidative stress, ROS, ovarian reserve, antioxidants

## I UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) definira menopavzo kot trajno prenehanje menstrualnega cikla, ki je posledica izgube aktivnosti ovarijskih foliklov. Datum nastopa menopavze je opredeljen s koncem zadnje menstruacije; določiti ga je mogoče, ko je od zadnje menstruacije minilo 12 zaporednih mesecev. Perimenopavza je obdobje, za katerega so značilne motnje ovulacije in neredni menstrualni cikli. Zajema obdobje menopavznega prehoda in prvih 12 mesecev po zadnji menstruaciji (1).

Globalno je mediana starost pri nastopu menopavze ob precejšnji variabilnosti 51,3 leta (2). Višja starost pri menopavzi je napovedni dejavnik za daljšo pričakovano življenjsko dobo, zmanjšano tveganje za smrt zaradi srčno-žilnih bolezni, nižje tveganje za osteoporozo in nižje tveganje za raka endometrija, ovarijev in dojke (3). Prezgodnja menopavza je arbitrarno opredeljena kot izguba aktivnosti ovarijev pred 40. letom starosti. Značilne so motnje menstrualnega cikla (amenoreja, oligomenoreja), povišani gonadotropini (FSH, LH) in nizka raven estrogena. Po kriterijih Evropskega združenja za humano reprodukcijo in embriologijo (angl. European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) so pogoji za diagnozo kombinacija amenoreje ali oligomenoreje v trajanju 4–6 mesecev ter 2 zaporedni meritvi FSH v razmaku > 4

tednov, z vrednostjo > 40 mIU/mL (4). Ženske, pri katerih je menopavza nastopila pred 40. letom, imajo znatno povečano umrljivost in obolevnost; tveganje za smrt, ne glede na razlog, je povečano skoraj za dvakrat (5). Prezgodnja menopavza prizadene okoli 1 % žensk med 30. in 39. letom oziroma 0,1 % žensk v starosti od 15 do 29 let (6). Iz tega izhaja, da je predvidena prevalenca prezgodnje menopavze v Sloveniji približno 7500 žensk, starejših od 15 let (7).

Oksidativni stres je vsako stanje v celici ali v tkivu, kjer začnejo prevladovati oksidativni procesi, predvsem nenadzorovane eno-elektronske oksidacije, s čimer se poruši prvotno in z antioksidanti nadzorovano ravnotežje med oksidacijami in redukcijami (8). Snovi z oksidativnim delovanjem (npr. reaktivne kisikove spojine – ROS, reaktivne dušikove spojine – NOS), nastajajo v telesu, ali jih vnašamo iz okolja in hrane. Ravnotežje med oksidirajočimi snovmi in antioksidanti se poruši pri nezadostnem delovanju endogenih antioksidativnih sistemov, kot so superoksid dismutaza (SOD), katalaza, glutation sistem in drugih. Nezadostno delovanje le-teh je lahko posledica genetskih polimorfizmov ali pa pomanjkljivega vnosa hranil; na primer pri pomanjkanju selena je delovanje encima glutation peroksidaze zmanjšano, torej je prizadeta redukcija H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in lipidnih peroksidov (8). Pomanjkljiv vnos esencialnih vitaminov, kot so vitamin C in vitamin

E, povzroči oksidativni stres, zlasti pri povečani porabi. V primeru vitamina E je to višji vnos večkrat nenasičenih maščobnih kislin (PUFA) (9).

## 2 NAMEN

Namen preglednega članka je razložiti vlogo okoljskih in prehranskih dejavnikov pri nastanku prezgodnje menopavze in pojasniti nekatere mehanizme ter predlagati usmeritev za nadaljnje raziskovanje.

## 3 METODE

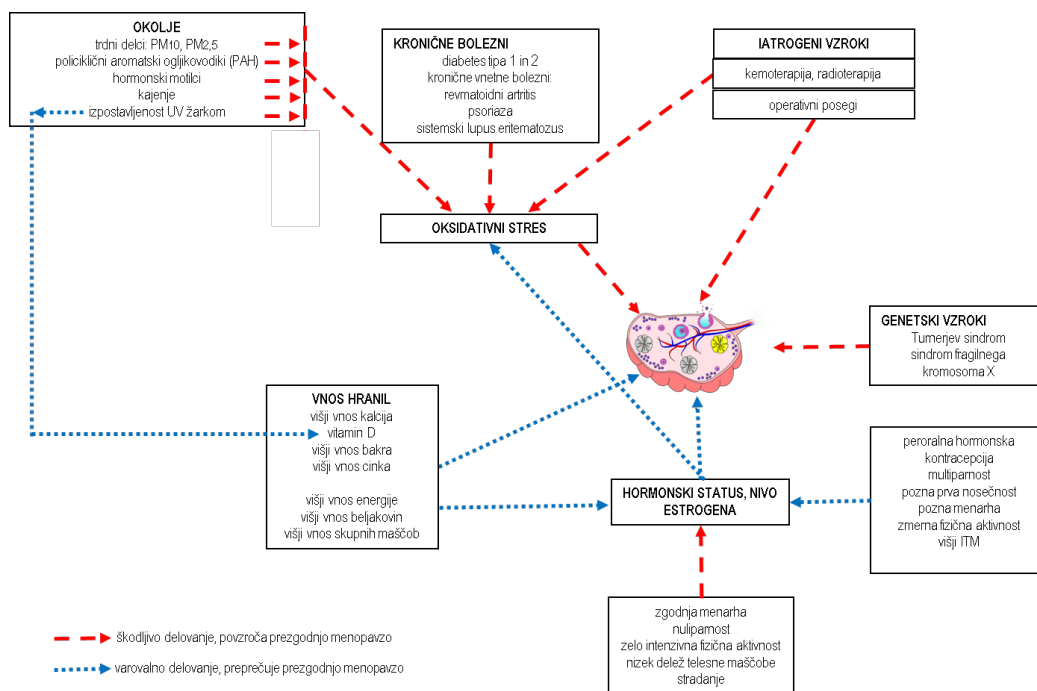
Uporabljena je metoda pregleda literature. Za iskanje izvornih znanstvenih člankov in preglednih člankov sta bila uporabljena iskalnika Medline in Web of science. Vključili smo najdene članke in članke, ki smo jih našli preko literature prebranih člankov. Uporabili smo iskalno sintakso: (premature ovarian failure OR ovarian reserve OR premature ovarian insufficiency OR premature menopause) AND (ROS OR oxidative stress OR antioxidant OR nutrient OR sun exposure OR lifestyle OR reactive oxygen OR environment). Pri iskanju literature starosti virov nismo omejili.

## 4 REZULTATI: PREGLED OBJAV

Neodvisno od etiologije obstajata dva medsebojno prepletena pogoja za nastanek prezgodnje menopavze. Prvi pogoj je tvorba prenizkega števila foliklov v zgodnjem fetalnem obdobju; običajno je v petem mesecu gestacije število foliklov okrog 6 milijonov, do začetka pubertete pa pade na okrog 300.000 (10). Drugi pogoj pa je zaradi različnih razlogov pospešena atrezija jajčnikovih foliklov, ki pripelje do prezgodnje menopavze (11).

Etiologija prezgodnje menopavze je raznolika in jo lahko razdelimo na genetske vzroke (anomalije kromosoma X, Turnerjev sindrom, galaktozemija) (12, 13), kot posledico avtoimunih obolenj, infekcij (mumps), iatrogenih dejavnikov (radiacija, kemoterapija, operacijski posegi) in okoljskih vplivov (14, 15). V Novozelandski študiji tako ugotavljajo, da so vzroki prezgodnje menopavze v 25 % idiopatski, v 37 % iatrogeni, v 19 % avtoimuni in genetski v 19 % (15). Prezgodnja menopavza je dedna, najmanj 50 % interindividualnih variacij med posameznicami se lahko pripiše genetskemu dejavniku (16).

Pregled dejavnikov, ki vplivajo na tveganje za nastanek prezgodnje menopavze, smo zbrali v shemi (Slika 1).



Slika 1: Pregled dejavnikov, ki vplivajo na tveganje za nastanek prezgodnje menopavze. (12–37).

Izrazito zmanjšano izločanje estrogena, ki je značilno za menopavzo, ima številne posledice, ki so tudi posledica povečane stopnje oksidativnega stresa. Nivo serumskega estrogena je pozitivno povezan z antioksidativno kapaciteto plazme, ekspresijo antioksidativnih encimov in negativno z nivojem lipidnih peroksidov v plazmi. Nadomestna estrogenska terapija povrne antioksidativno kapaciteto plazme na predmenopavzno raven in zmanjša nivo lipidnih peroksidov. Estrogen sicer lahko neposredno reagira z radikali, vendar so koncentracije v plazmi bistveno prenizke, zato je delovanje estrogena verjetno povezano z zvišanjem ravni izražanja antioksidativnih encimov (38), med drugim superoksid dismutaze (SOD), glutation peroksidaze (GSH-Px) (39) in dušikov oksid sintaze (NOS) (40), katerih koncentracija je pozitivno povezana s koncentracijo estrogena (39, 40).

#### 4.1 Vpliv oksidativnega stresa, hormonalnega statusa, prehrane in okolja na prezgodnjo menopavzo

Trdni dokazi kažejo, da ima toksično delovanje reaktivnih kisikovih spojin (ROS), ki je posledica izpostavljenosti kemičnim in fizikalnim dejavnikom, vlogo pri apoptozi sekundarnih foliklov (28, 29). Pri pacientkah s prezgodnjo menopavzo so kazalci oksidativnega stresa povišani v primerjavi s kontrolno skupino, ugotavljajo povečano razmerje med nevtrofilci in levkociti (NLR), neugoden celokupni oksidativni status, antioksidativni status in indeks oksidativnega stresa. Z navedenimi dejavniki je povezan tudi nivo FSH (27).

Pri poskusnih miših, ki predstavljajo model prezgodnje menopavze, ugotavljajo višji nivo malondialdehida, nižji nivo superoksid dismutaze in glutation peroksidaze (41), v podobni študiji pa je še posebej značilno povišan NLR (37). Predlagajo potencialno uporabo markerjev oksidativnega stresa, zlasti NLR kot metode za zgodnje ugotavljanje tveganja za prezgodnjo menopavzo (42, 43). Vendar pa so bile vse študije narejene na populaciji po diagnozi prezgodnje menopavze. Povišan nivo oksidativnega stresa pri prezgodnji menopavzi sam po sebi ne pomeni vzročne povezanosti med prezgodnjo menopavzo in oksidativnim stresom. Raziskave, v katerih bi ugotavljali, ali so markerji oksidativnega stresa povečani že v letih ali celo desetletjih pred prezgodnjo menopavzo, pa zaenkrat nismo našli.

Hormonalni status vpliva na utilizacijo preostalih foliklov. Posledično so peroralna hormonska kontracepcija, multiparnost in pozna prva nosečnost povezani s kasnejšo menopavzo, medtem ko so

nuliparnost in zgodnja menarha povezani z zgodnjo menopavzo (17). Višji ITM je povezan s kasnejšim letom menopavze (17, 18). Tudi sicer ima telesna masa pomemben vpliv na hormonski status; serumski estrogen je povečan pri prekomerno težkih in debelih ženskah (19), deklice z višjim ITM pa imajo menarho pri nižji starosti (44). Nizek vnos energije in makrohranil verjetno vpliva na zgodnejši pojav menopavze preko vpliva na estrogen (20). Kalorična restrikcija zlasti v otroštvu je povezana z zgodnejšo menopavzo. Slednje je razvidno pri ženskah, ki so v mladosti preživele lakoto na Nizozemskem v letih od 1944 do 1945 (21). Višji energijski vnos, višji vnos beljakovin in celokupnih maščob (24), povečan vnos alkohola in ne-vegetarijanstvo (18) so povezani s kasnejšo menopavzo, medtem ko je zelo intenzivna telesna aktivnost povezana z zgodnejšo menopavzo (23). Zmerna fizična aktivnost je povezana s kasnejšo menopavzo (18). Mehanizem delovanja je verjetno sprememba nivoja serumskega estradiola. Ugotavljajo tudi, da izokalorična prehrana z nižjim deležem maščob zniža serumski estradiol (24).

Izpostavljenost tobačnemu dimu je povezana z zgodnejšim nastopom menopavze. Ženske, ki so bile kadarkoli aktivne kadike, nastopijo menopavzo za 21,7 mescev bolj zgodaj kot ženske, ki nikoli niso katile (25). Cigaretni dim je vir trdih delcev (PM10, PM2,5), policikličnih aromatskih ogljikovodikov (PAH) in drugih oksidirajočih snovi (26).

V novejših epidemioloških raziskavah ugotavljajo obratno povezanost med prezgodnjo menopavzo in koncentracijo vitamina D (31, 32), kalcija (32), cinka (31, 33), selena (21) (34) in bakra (31, 33). V turški študiji ugotavljajo povezanost med manjšo izpostavljenostjo soncu in zgodnjo menopavzo (34).

Prezgodnja menopavza in druga z oksidativnim stresom povezana obolenja so rezultat prepletanja eksogenih in endogenih oksidirajočih dejavnikov z antioksidativnimi sistemi, katerih delovanje je odvisno od statusa mikrohranil. Že Menzel (45) v raziskavi na miših ugotavlja, da imajo le-te ob izpostavljenosti ozonu in dušikovemu dioksidu povečane potrebe po vitaminu E. V raziskavi (46), narejeni na miših, ugotavljajo varovalen učinek acetilsalicilne kisline, vitamina C, vitamina E na poškodbe ovarijev, povzročene z oksidativnim delovanjem delcev PM2,5. Zmanjšal se je oksidativni stres in vnetni odziv. V raziskavi Grindler s sodelavci (47) ugotavlja tudi povezanost med povišanim nivojem organskih onesnaževal in prezgodnjo menopavzo, pri ženskah poklicno izpostavljenih hormonsko aktivnim pesticidom (atrazin) pa ugotavljajo kasnejši nastop menopavze (19).

Zgodnejši pojav menopavze ugotavljajo tudi pri ženskah s kroničnimi boleznimi, za katere je značilen oksidativni stres: diabetes tipa 1 in 2, revmatoidni artritis, psoriaza in sistemski lupus eritematozus (36, 37).

Delovanje 1,25-dihidroksivitamina D ni omejeno samo na skeletne učinke, temveč preko vitamin D receptorja (VDR) v tkivih vpliva na ekspresijo genov (48), vpliva pa tudi na izločanje antimüllerjevega hormona, ki zavira izločanje FSH. Ugotavljajo obratno povezanost med serumskim 25-hidroksivitaminom D in serumskim FSH (49). Kljub temu povezave med vitaminom D in ovarijsko rezervo v študijah niso potrdili (49, 50).

V Poljski študiji niso ugotovili povezave med serumskimi vrednostnimi 25-hidroksivitamina D in tveganjem za nastanek prezgodnje menopavze (48). V kohortni študiji (n = 2041) ugotavljajo povezavo med višjim vnosom vitamina D in kalcija ter 17 % nižjim tveganjem za prezgodnjo menopavzo. Povezava med vnosom vitamina D in kalcija iz mleka je močnejša, medtem ko uporaba prehranskih dopolnil ni bila povezana z nižjim tveganjem (32). Povezavo med višjim vnosom posnetih mlečnih izdelkov in kasnejšo menopavzo ugotavljajo tudi v večji kohortni študiji (n = 46.059) (35).

## 5 ZAKLJUČEK

Prezgodnja menopavza je razmeroma pogost pojav z resnimi posledicami, tako za posameznice kot tudi za družbo.

Iz literature je razvidno, da je z zmanjšanjem izpostavljenosti dejavnikom, ki povzročajo oksidativni stres, ter z vzdrževanjem normalnega nivoja estrogena, mogoče vplivati na starost, pri kateri nastopi menopavza. Pri ženskah, pri katerih je že nastopilo obdobje perimenopavze, bi zaradi skoraj izčrpanih rezerv foliklov imele terapije z antioksidanti zelo omejene učinke.

Izziv pri raziskovanju nastanka prezgodnje menopavze predstavlja prepletanje genetskih, avtoimunskih, okoljskih, vedenjskih in prehranskih dejavnikov. Povezava podatkov biokemičnih preiskav, genetskih analiz in anamnestičnih podatkov s podatki o prehranskem statusu, vnosu hranil in telesni aktivnosti bi omogočila celostno razumevanje etiologije nastanka prezgodnje menopavze.

Nadaljnje raziskave bi bilo smiselno usmeriti v ugotavljanje etioloških dejavnikov in izdelavo napovednega modela za pojav prezgodnje menopavze. Napovedni model bi omogočil zgodnjo identifikacijo posameznic z visokim tveganjem za prezgodnjo menopavzo, kar bi omogočilo zgodnje zdravljenje in zamrzovanje spolnih celic. Morda bi ciljno, dovolj zgodnje dodajanje antioksidantov pri skupini žensk z visokim tveganjem za izid prezgodnje menopavze lahko vplivalo na kasnejši nastop menopavze.

Preventivni javnozdravstveni ukrepi, usmerjeni v opuščanje kajenja, vzdrževanje normalnega indeksa telesne mase, zmerno telesno aktivnost, zagotavljanje zadostnega vnosa mikrohranil ter obvladovanje dejavnikov tveganja iz okolja, bi lahko vplivali na kasnejši nastop menopavze.

## 6 VIRI

1. WHO. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1996; 866: 1-107.
2. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas*. 1992; 14(2): 103-15.
3. Makara-Studzińska MT, Kryś-Noszczyk KM, Jakiel G. Epidemiology of the symptoms of menopause – an intercontinental review. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review*. 2014; 13(3): 203-11.
4. ESHRE. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod (Oxf)*. 2016; 31: 11.
5. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, Burke GL, Sprafka JM, Potter J, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health*. 1989; 79(6): 709-14.
6. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1986; 67(4): 604-6.
7. SURS. Statistični urad 2018 [03.03.2018]. Dostopno na: <http://www.stat.si/statweb>.
8. Pešar S, Mravljak J. Šumi življenja ali Radikali in druge reaktivne snovi v telesu. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2015.
9. Ješe Janežič V. Koncentracija malondialdehida v krvni plazmi in seču kot indikator peroksidacije lipidov v prehranskih raziskavah. Salobir K, editor: dLib; 2001.
10. Jewelewicz R, Schwartz M. Premature ovarian failure. *Bull N Y Acad Med*. 1986; 62(3): 219-36.
11. Santoro N. Research on the mechanisms of premature ovarian failure. *J Soc Gynecol Investig*. 2001; 8(1 Suppl Proceedings): S10-2.
12. Gersak K, Veble A. Low-level X chromosome mosaicism in women with sporadic premature ovarian failure. *Reprod Biomed Online*. 2011; 22(4): 399-403.



13. Chapman C, Cree L, Shelling AN. The genetics of premature ovarian failure: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2015; 7: 799–810.
14. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(6): 787–808.
15. Fenton JA. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *J Midlife Health*. 2015; 6(4): 147–53.
16. Murabito JM, Yang Q, Fox C, Wilson PW, Cupples LA. Heritability of age at natural menopause in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 ;90(6): 3427–30.
17. Ceylan B, Özerdoğan N. Factors affecting age of onset of menopause and determination of quality of life in menopause. *Turk J Obstet Gynecol*. 2015; 12(1): 43–9.
18. Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, Tominaga T, Ichimaru S, Seto S, et al. The effects of body mass index on age at menopause. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(7): 961–8.
19. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. Body mass index, exercise, and other lifestyle factors in relation to age at natural menopause: analyses from the breakthrough generations study. *Am J Epidemiol*. 2012; 175(10): 998–1005.
20. Zumoff B. Relationship of obesity to blood estrogens. *Cancer Res*. 1982; 42(8 Suppl): 3289s–94s.
21. Sapre S, Thakur R. Lifestyle and dietary factors determine age at natural menopause. *Journal of mid-life health*. 2014; 5(1): 3–5.
22. Elias SG, van Noord PA, Peeters PH, den Tonkelaar I, Grobbee DE. Caloric restriction reduces age at menopause: the effect of the 1944–1945 Dutch famine. *Menopause*. 2003; 10(5): 399–405.
23. Nagel G, Altenburg HP, Nieters A, Boffetta P, Linseisen J. Reproductive and dietary determinants of the age at menopause in EPIC-Heidelberg. *Maturitas*. 2005; 52(3–4): 337–47.
24. Nagata C, Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Shimizu H. Associations of physical activity and diet with the onset of menopause in Japanese women. *Menopause*. 2012; 19(1): 75–81.
25. Gann PH, Chatterton RT, Gapstur SM, Liu K, Garside D, Giovanazzi S, et al. The effects of a low-fat/high-fiber diet on sex hormone levels and menstrual cycling in premenopausal women: a 12-month randomized trial (the diet and hormone study). *Cancer*. 2003; 98(9): 1870–9.
26. Hyland A, Piazza K, Hovey KM, Tindle HA, Manson JE, Messina C, et al. Associations between lifetime tobacco exposure with infertility and age at natural menopause: the Women's Health Initiative Observational Study. *Tob Control*. 2016; 25(6): 706–14.
27. Mueller D, Uibel S, Braun M, Klingelhofer D, Takemura M, Groneberg DA. Tobacco smoke particles and indoor air quality (ToPIQ) - the protocol of a new study. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology (London, England)*. 2011; 6: 35.
28. Agacayak E, Yaman Goruk N, Kusen H, Yaman Tunc S, Basaranoglu S, Icen MS, et al. Role of inflammation and oxidative stress in the etiology of primary ovarian insufficiency. *Turk J Obstet Gynecol*. 2016; 13(3): 109–15.
29. Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S. Oxidative stress and the ovary. *J Soc Gynecol Investig*. 2001; 8(1 Suppl Proceedings): S40–2.
30. Luderer U. Ovarian toxicity from reactive oxygen species. *Vitam Horm*. 2014; 94: 99–127.
31. Doshi SB, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. *Journal of Mid-Life Health*. 2013; 4(3): 140–6.
32. Kebapcilar AG, Kulaksizoglu M, Kebapcilar L, Gonen MS, Unlu A, Topcu A, et al. Is there a link between premature ovarian failure and serum concentrations of vitamin D, zinc, and copper? *Menopause*. 2013; 20(1): 94–9.
33. Purdue-Smithe AC, Whitcomb BW, Szegda KL, Boutot ME, Manson JE, Hankinson SE, et al. Vitamin D and calcium intake and risk of early menopause. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105(6): 1493–501.
34. Verma P, A KS, Shankar H, Sharma A, Rao DN. Role of Trace Elements, Oxidative Stress and Immune System: a Triad in Premature Ovarian Failure. *Biol Trace Elem Res*. 2017.
35. Aydin ZD, Erbas B, Karakus N, Aydin O, S KO. Sun exposure and age at natural menopause: a cross-sectional study in Turkish women. *Maturitas*. 2005; 52(3–4): 235–48.
36. Carwile JL, Willett WC, Michels KB. Consumption of low-fat dairy products may delay natural menopause. *J Nutr*. 2013; 143(10): 1642–50.
37. McLaren JF, Haynes K, Barnhart KT, Sammel MD, Strom BL. Early menopause in women with chronic inflammatory disease: a population-based cohort study. *Fertil Steril*. 2011; 96(3): S3–S4.
38. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, et al. Menopause in Type 1 Diabetic Women. Is it Premature? *2001*; 50(8): 1857–62.
39. Bellanti F, Matteo M, Rollo T, De Rosario F, Greco P, Vendemiale G, et al. Sex hormones modulate circulating antioxidant enzymes: Impact of estrogen therapy. *Redox Biology*. 2013; 1(1): 340–6.
40. Bednarek-Tupikowska G, Bohdanowicz-Pawlak A, Bidzinska B, Milewicz A, Antonowicz-Juchniewicz J, Andrzejak R. Serum lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2001; 15(4): 298–303.
41. White RE, Gerrity R, Barman SA, Han G. Estrogen and oxidative stress: A novel mechanism that may increase the risk for cardiovascular disease in women. *Steroids*. 2010; 75(11): 788–93.
42. Ma M, Chen X-Y, Gu C, Xiao X-R, Guo T, Li B. Biochemical changes of oxidative stress in premature ovarian insufficiency induced by tripterygium glycosides. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(12): 8855–61.
43. Yildirm G, Tokmak A, Kokanal MK, Sarkaya E, Zungun C, Inal HA, et al. Association between some inflammatory markers and primary ovarian insufficiency. *Menopause*. 2015; 22(9): 1000–5.

44. Tokmak A, Yildirim G, Sarikaya E, Cinar M, Bogdaycioglu N, Yilmaz FM, et al. Increased oxidative stress markers may be a promising indicator of risk for primary ovarian insufficiency: a cross-sectional case control study. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015; 37(9): 411–6.
45. Mohamad K, Jamshidi L, Nouri Jelyani K. Is Age of Menarche Related with Body Mass Index? *Iranian Journal of Public Health.* 2013; 42(9): 1043–8.
46. Menzel DB. Nutritional needs in environmental intoxication: vitamin E and air pollution, an example. *Environ Health Perspect.* 1979; 29: 105–14.
47. Gai HF, An JX, Qian XY, Wei YJ, Williams JP, Gao GL. Ovarian Damages Produced by Aerosolized Fine Particulate Matter (PM2.5) Pollution in Mice: Possible Protective Medications and Mechanisms. *Chin Med J (Engl).* 2017; 130(12): 1400–10.
48. Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent Organic Pollutants and Early Menopause in U.S. Women. *PLoS ONE.* 2015; 10(1): e0116057.
49. Ersoy E, Ersoy AO, Yildirim G, Buyukkagnici U, Tokmak A, Yilmaz N. Vitamin D Levels in Patients with Premature Ovarian Failure. *Ginekol Pol.* 2016; 87(1): 32–6.
50. Jukic AM, Steiner AZ, Baird DD. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and ovarian reserve in premenopausal women. *Menopause.* 2015; 22(3): 312–6.
51. Shapiro AJ, Darmon SK, Barad DH, Gleicher N, Kushnir VA. Vitamin D levels are not associated with ovarian reserve in a group of infertile women with a high prevalence of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2018; 110(4): 761–6.