

ارتباط محیط جنینی با سن یائسگی: یک مطالعه مروری روایتی

مرضیه رئیسی^۱، لیلا اسدی^{۱*}

۱. دانشجوی دکتری بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۱۰

خلاصه

مقدمه: هنگامی که ذخیره فولیکول تخمدان که در دوره جنینی ایجاد شده، به میزان زیادی کاهش یابد، زنان وارد دوران یائسگی می‌شوند. شرایط نامطلوب رحمی ممکن است بر فولیکول‌های تخمدان و در نتیجه سن یائسگی تأثیر بگذارد. با توجه به پیامدهای گسترده یائسگی و اثرات آن بر زندگی زنان، مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی ارتباط محیط جنینی با سن یائسگی انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مروری، مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، Science direct، Pubmed، Web of Science، Uptodate، Magiran و SID بدون محدودیت زمانی و با محدودیت زبان انگلیسی و فارسی و با استفاده از کلیدواژه‌های یائسگی، وزن هنگام تولد، سن بارداری، قحطی، Famine، Birth weight، Menopause و Gestational Age مورد جستجو قرار گرفتند. یافته‌ها در ۴ حیطه موضوعی (وزن هنگام تولد، دوقلوپی، سن بارداری هنگام تولد و قرار گرفتن در معرض قحطی در دوران جنینی) مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: پس از بازیابی ۳۱۰۰ مقاله، نتایج ۱۳ مقاله که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، مورد بررسی قرار گرفت. در هیچ یک از مطالعات ارتباط آماری معنی‌داری بین وزن کم هنگام تولد، سن حاملگی و در معرض قحطی بودن در دوران جنینی با سن یائسگی گزارش نشده بود. دو مطالعه ارتباط بین وزن بالای هنگام تولد و سن زودتر یائسگی را گزارش کرده‌اند. اگرچه مطالعات در زمینه دوقلوپی، ارتباط معنی‌داری بین وزن هنگام تولد و سن یائسگی نشان نداده‌اند، نشانه‌هایی وجود دارد که دوقلوهای دارای نارسایی زودرس تخمدان، یائسگی زودرس را تجربه می‌کنند.

نتیجه‌گیری: تغییرات در محیط جنینی ممکن است با سن یائسگی مرتبط باشد. از آنجایی که یائسگی زودرس منجر به کوتاه شدن طول عمر تولیدمثل و افزایش بیماری‌ها در زنان می‌شود، توصیه می‌شود برای بررسی تأثیرات زندگی جنینی بر سن یائسگی، مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

کلمات کلیدی: دوقلوپی، سن بارداری، قحطی، وزن هنگام تولد، یائسگی

* نویسنده مسئول مکاتبات: لیلا اسدی؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. تلفن: ۰۳۱-۳۶۷۰۰۱۴۶؛ پست

الکترونیک: l_asadi66@yahoo.com

مقدمه

ختم دوران قاعدگی و باروری را یائسگی می‌گویند و زمانی است که زنی ۱۲ ماه متوالی بدون علت مشخص مانند بیماری یا شیمی‌درمانی، دچار آمنوره شود (۱). سازمان بین‌المللی "رویکرد زندگی به بهداشت باروری و بیماری‌های مزمن" (InterLACE)^۱ اخیراً گزارش کرده است که میانگین سن یائسگی طبیعی در ۲۱ مطالعه از ۱۰ کشور از ۴۷-۵۳ سال متغیر است (۲). در میان گروه‌های قومی؛ سن یائسگی از ۴۸ سال برای زنان نژاد آسیای جنوبی تا ۵۰ سال برای زنان قفقازی ساکن استرالیا و اروپا و ۵۲ سال برای زنان ژاپنی متفاوت است (۳). این مطالعات در کشورهای با سطح درآمد بالا انجام شده است، از این رو میانگین سن یائسگی برای زنان در کشورهای با درآمد کم و متوسط ممکن است خارج از این محدوده باشد (۴). یائسگی زودرس (کمتر از ۴۵ سال) ممکن است خطر بیماری‌های قلبی - عروقی، پوکی استخوان، سرطان روده بزرگ و زوال شناختی را افزایش دهد (۵-۸). در مقابل ممکن است خطرات سرطان پستان، سرطان تخمدان و سرطان آندومتر کاهش یابد (۷، ۹). یائسگی دیررس (۵۵ سال و بیشتر)، خطر ابتلاء به برخی سرطان‌های مرتبط با هورمون را افزایش می‌دهد (۱۰). چنین پیامدهای گسترده‌ای باعث به‌وجود آمدن علاقه قابل توجه محققین نسبت به سن یائسگی و عوامل مؤثر بر آن، نه تنها به دلیل تأثیر آنها بر سلامت باروری، بلکه به‌عنوان راهی برای کسب بینش در مورد روند پیری بیولوژیکی شده است (۱۱).

تحقیقات زیادی برای شناسایی عوامل تعیین‌کننده سن یائسگی طبیعی انجام شده است. عوامل ژنتیکی نقش مهمی در سن یائسگی دارند، هرچند سازوکار اساسی آن شناخته شده نیست (۱۲، ۱۳). مطالعات بر روی اعضای خانواده و دوقلوها نشان‌دهنده تأثیر ژنتیک در سن یائسگی است (۱۳، ۱۴). بر اساس مطالعات انجام شده، عوامل محیطی مانند سیگار کشیدن به‌طور مداوم، وضعیت اقتصادی اجتماعی ضعیف، نولی پاریته، تعداد

کم بارداری و شاخص توده بدنی (BMI)^۲ پایین با یائسگی زودرس همراه هستند (۱۸-۱۵).

هر زن با تعداد مشخصی از فولیکول‌های تخمدان متولد می‌شود و یائسگی هنگامی اتفاق می‌افتد که تعداد فولیکول‌ها به میزان بسیار کمی کاهش یابد (۱۹). بعد از هفته بیستم زندگی جنینی، هیچ فولیکول جدیدی در تخمدان ایجاد نمی‌شود و آترزی فولیکول‌های تخمدان بعد از آن اتفاق می‌افتد (۲۰، ۲۱). بنابراین، تعداد اولیه فولیکول‌های تخمدان و سرعت آترزی فولیکول در طول زندگی جنین ممکن است برای تعداد فولیکول‌های تخمدان زن در بدو تولد و در نتیجه زمان یائسگی وی تأثیرگذار باشد (۲۲). اگرچه ارتباط وزن هنگام تولد و سن یائسگی طبیعی مشخص نیست، مطالعات نشان داده‌اند کمبودهای تغذیه‌ای در دوران بارداری می‌تواند بر تعداد سلول‌های زایای تخمدان تأثیر بگذارد که ممکن است منجر به کاهش ذخیره تخمدان و یائسگی زودرس شود (۲۳). زنانی که در طی قحطی زمستان هلندی زندگی جنینی داشتند، با وزن کمتری متولد شده بودند و زودتر از زنانی که در معرض قحطی نبودند به یائسگی رسیده بودند. این مشاهده نشان می‌دهد که استرس تغذیه‌ای در طول زندگی جنین ممکن است بر سن یائسگی تأثیر بگذارد (۲۴). همچنین شواهدی از مطالعات حیوانی و مطالعات اپیدمیولوژیک وجود دارد و این فرضیه را تأیید می‌کند که تغذیه نامناسب داخل رحمی باعث آپوپتوز و از بین رفتن فولیکول‌های تخمدان، اختلال عملکرد تولید مثل و به‌دنبال آن یائسگی زودرس می‌شود (۲۵، ۲۶).

وزن کم هنگام تولد غالباً به‌عنوان معیاری برای محیط نامطلوب زندگی جنینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. سه مطالعه، هیچ ارتباطی بین وزن هنگام تولد و سن یائسگی گزارش نکردند (۲۳، ۲۷، ۲۸). در مطالعه دیگری که در ایالات متحده آمریکا انجام شد، اگرچه ارتباط معناداری بین این دو متغیر یافت نشد، نتایج نشان داد که زنان با وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم ممکن است زودتر از زنان با وزن تولد ۴۰۰۰-۲۵۰۰ گرم به یائسگی طبیعی برسند (۲۹). اخیراً دو مطالعه از انگلیس گزارش داده است که

¹ International collaboration on the Life course Approach to reproductive health and Chronic disease Events

² Body Mass Index

وزن کم هنگام تولد احتمال یائسگی قبل از ۴۵ سالگی را افزایش می‌دهد (۱۵، ۳۰). یکی از این مطالعات نشان می‌دهد که وزن بالای هنگام تولد نیز این احتمال را افزایش می‌دهد (۱۵).

اختلال نارسایی زودرس تخمدان^۱ (POF) که قبلاً به‌عنوان یائسگی زودرس شناخته می‌شد، اکنون به‌طور کلی سندرم متشکل از آمنوره، افزایش سطح گنادوتروپین در حد دوران یائسگی و کمبود استروئید جنسی (استروژن) در زنان کمتر از ۴۰ سال را توصیف می‌کند (۳۱). زمانی اعتقاد بر این بود که سطح FSH در محدوده یائسگی از شواهد اولیه تخریب فولیکول تخمدان است که معادل قطع برگشت‌ناپذیر و دائمی عملکرد تخمدان است و در نتیجه از اصطلاح یائسگی زودرس استفاده می‌شد. نتایج مطالعات نشان داد که چنین نیست (۳۲). اکنون مشخص شد که نارسایی تخمدان به‌معنای قطع دائمی عملکرد تخمدان نیست، بلکه تقریباً ۵۰٪ از زنان جوان مبتلا به این بیماری، عملکرد تخمدان متناوب و غیرقابل پیش‌بینی را تجربه می‌کنند که می‌تواند برای سال‌ها ادامه یابد و تنها به‌عنوان عامل خطری برای یائسگی زودتر در نظر گرفته می‌شود (۳۳).

با توجه به اهمیت شناسایی عوامل خطر مرتبط با سن زودرس یائسگی جهت درک و اصلاح بالقوه اثرات درازمدت آن بر سلامتی زنان و وجود تناقض در نتایج مطالعات انجام شده، مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی ارتباط محیط جنینی و سن یائسگی انجام شد.

روش کار

این مطالعه مروری روایتی با هدف بررسی ارتباط محیط جنینی با سن یائسگی انجام شد. مطالعه حاضر در ۴ مرحله انجام شد که به‌صورت: مرحله اول؛ تعیین سؤال پژوهش، معیارهای ورود به مطالعه و تعیین کلید واژه‌های مرتبط با هدف پژوهش^۲، مرحله دوم؛ جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی^۳، مرحله سوم بررسی مقالات و چکیده‌های به‌دست آمده بر اساس کلید واژه‌های

مطالعه^۴ و مرحله آخر؛ خلاصه‌سازی یافته‌های مقالات مرتبط و ترکیب آنها^۵ بود.

مراحل تدوین این مطالعه روایتی بر اساس چکلیست SANRA انجام شد (۳۴). طبق این چکلیست، هدف از مطالعه مشخص شده و با استفاده از منابع معتبر و پایگاه‌های اطلاعاتی بازبایی و جستجوی مطالب انجام شده و یافته‌ها طبق اهداف مطالعه ارائه می‌شود. در مقاله مروری روایتی حاضر، مطالعات چاپ شده در پایگاه‌ها اطلاعاتی Scopus، Science direct، Pubmed، Google، Uptodate، Web of Science، Scholar، Magiran و SID با استفاده از کلیدواژه‌های لاتین Low Birth Weight، Birtweight، Menopause، Birth Size، LBW، Body Size At Birth، Early Menopause، Age of Menopause و کلیدواژه‌های فارسی یائسگی، وزن هنگام تولد، وزن کم هنگام تولد، اندازه بدن هنگام تولد، یائسگی زودرس، یائسگی دیررس و سن یائسگی با استفاده از عملگرهای OR و AND بدون محدودیت زمانی و با محدودیت زبان انگلیسی و فارسی مورد بررسی قرار گرفت. برای استخراج اطلاعات، دو محقق به‌صورت جداگانه به جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی پرداختند. در صورت وجود اختلاف نظر از نفر سوم کمک گرفته می‌شد.

چکلیست استخراج داده‌ها در این مطالعه شامل: اطلاعات مربوط به نویسنده مقاله، سال چاپ و عنوان مقاله، عوامل مرتبط با زندگی دوران جنینی و سن یائسگی بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل: مقالات اصیل پژوهشی مرتبط با اهداف مطالعه (مقطعی، کوهورت، مشاهده‌ای، مداخله‌ای)، گروه هدف زنان یائسه، زودرس یا دیررس بودن سن یائسگی به‌عنوان پیامد و بررسی ارتباط حداقل یکی از شرایط محیط جنینی بود. مقالات غیرمرتبط و تکراری حذف شده و سپس متن کامل مقالات به‌دست آمده مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت عدم دسترسی به متن کامل مقاله، تکراری بودن، مقالات کوتاه، چکیده همایش‌ها، پایان‌نامه، نامه به

¹ Primary ovarian insufficiency

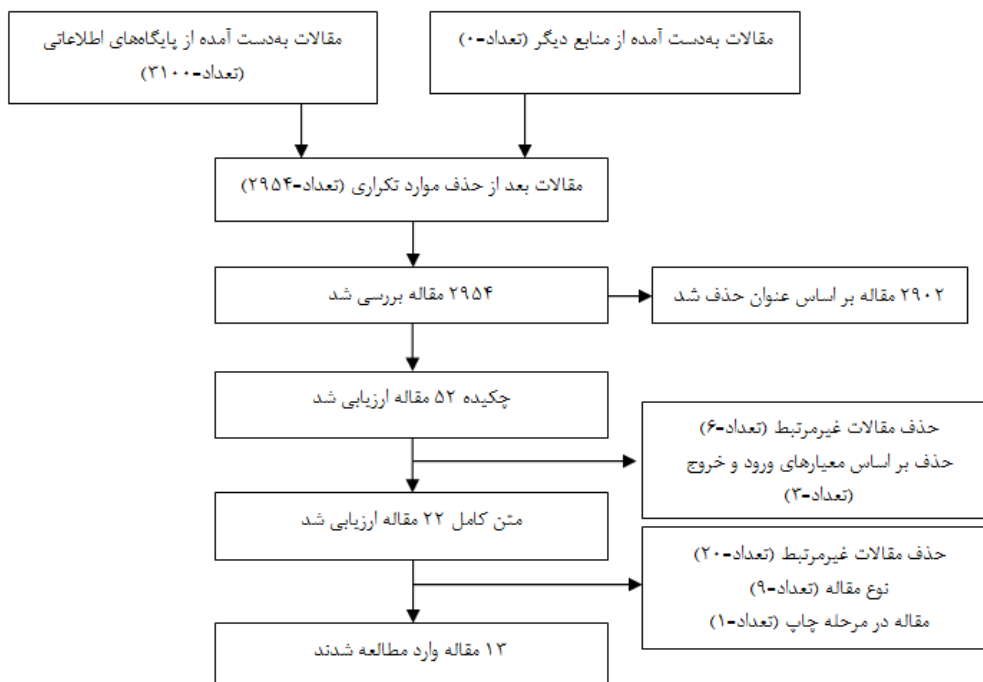
² keywords Identify

³ Conduct and Search

⁴ Review Abstracts and Articles

⁵ Document Results

سر دبیر، گزارش مورد، مطالعات حیوانی و عدم انطباق
زبانی مقاله حذف می‌گردید.



شکل ۱- فلوجارت انتخاب و ورود مقالات به مطالعه مروری

سن یائسگی طبیعی انجام دادند، ۶۰۸۱۶۴ زن مقیم نروژ با محدوده سنی ۷۱-۴۸ سال را مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که وزن هنگام تولد به‌طور غیرخطی با سن زودتر یائسگی ارتباط دارد. شانس یائسگی قبل از ۴۵ سالگی برای زنان با وزن هنگام تولد ۲۵۰۰ گرم و کمتر، $1/2$ (CI: $1/14-1/25$)، $1/2$ ؛ 95% و شانس یائسگی قبل از ۴۰ سالگی برای زنان با وزن هنگام تولد ۲۵۰۰ گرم، $1/26$ (CI: $1/15-1/38$)، $1/26$ ؛ 95% در مقایسه با زنان با وزن هنگام تولد ۳۵۰۰ گرم بود. این مطالعه ارتباط معناداری بین وزن هنگام تولد و سن یائسگی طبیعی گزارش نکرد (۲۲).

در مطالعه مقطعی رات و همکاران (۲۰۱۶) با عنوان "وقایع در اوایل زندگی با پیری دستگاه تولید مثل زنان مرتبط است" که به بررسی ارتباط وزن هنگام تولد، چندقلوبی، سن منارک، مصرف سیگار و الکل پرداختند، ۲۷۳۴۷۴ زن ساکن انگلیس وارد مطالعه شدند. هرچند بین وزن کم هنگام تولد (۲۵۰۰ گرم و کمتر) و سن زودتر یائسگی ارتباط وجود داشت، اما این ارتباط بسیار کمتر از چندقلوبی بود و محققین گزارش کردند شاید

یافته‌ها

در مجموع با استفاده از کلیدواژه‌های فوق و پس از بررسی و حذف مقالات تکراری و فاقد معیار ورود، ۱۳ مقاله مناسب تشخیص داده شد و نتایج آنها مورد بررسی و استخراج قرار گرفت. مقالات به‌دست آمده در این مطالعه شامل ۱۱ مطالعه کوهورت، ۱ مطالعه مقطعی و ۱ مقاله مورد-شاهدی بودند. متن کامل همه مقالات به زبان انگلیسی بود. مطالعه میشر و همکاران (۲۰۰۷)، یک مطالعه پیگیری از همان گروهی است که توسط هاردی و همکار (۲۰۰۲) بررسی شده است (۱۱)، اما شامل شرکت‌کنندگان بیشتر و بررسی متغیرهای اضافی می‌باشد. در مطالعه حاضر یافته‌ها در ۴ حیطه موضوعی (وزن هنگام تولد و سن یائسگی، چندقلوبی و سن یائسگی، سن بارداری هنگام تولد و سن یائسگی و قرار گرفتن در معرض قحطی و افزایش سن در یائسگی) مورد بررسی قرار گرفتند.

وزن هنگام تولد و سن یائسگی:

بجلند و همکاران (۲۰۲۰) در یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر که با هدف بررسی ارتباط وزن هنگام تولد با

این ارتباط تحت تأثیر چندقلویی باشد (۱۵). درحالی که در مطالعه استینر و همکاران (۲۰۱۰) حاملگی چندقلویی بدون وزن کم هنگام تولد در مقایسه با تکقلوها با یائسگی زودرس همراه نبود (۱/۲۱، ۰/۸۵، CI: ۰/۹۵، HR=۰/۰۱)، درحالی که حاملگی چندقلویی به همراه وزن کم هنگام تولد با یائسگی زودتر همراه است (HR=۱/۲، CI: ۰/۹۹-۱/۴۷) (۲۹).

در مطالعه هاردی و همکار (۲۰۰۲) که بر روی ۱۷۵۲ زن انگلیسی با هدف بررسی ارتباط سن یائسگی با وزن هنگام تولد، وضعیت تغذیه با شیر مادر، وزن کودک در ۲ سالگی و وضعیت اقتصادی اجتماعی انجام شد، بین وزن هنگام تولد و سن یائسگی ارتباط معناداری وجود نداشت (۲۸). در مطالعه میشر و همکاران (۲۰۰۷) نیز هیچ شواهدی از ارتباط سن یائسگی و وزن هنگام تولد مشاهده نشد (۱۱).

گلدبرگ و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه‌ای آینده‌نگر در ایالات متحده آمریکا به بررسی ارتباط وزن هنگام تولد، رشد در سال‌های اول زندگی و سن یائسگی پرداختند. در این پژوهش ۱۰۰۱ زن ۳۹-۴۹ مورد بررسی قرار گرفتند. زنانی که در بدو تولد وزن کمتری داشتند و زنانی که در دوران کودکی نسبت به سایر همسالان خود رشد کمتری داشتند، در سنین پایین‌تری یائسگی را تجربه می‌کردند. زنانی که در بدو تولد و در یک سالگی وزن بیشتری داشتند، کمتر یائسگی زودرس را گزارش کرده بودند (۳۵).

در مطالعه کوهورت تام و همکاران (۲۰۱۰) تحت عنوان "محیط جنینی و سن زودتر یائسگی طبیعی" در انگلیس گزارش کردند که بین وزن هنگام تولد و سن یائسگی ارتباط U شکل وجود دارد؛ نتایج نشان داد شانس یائسگی زودرس برای زنان با وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم و کمتر ۱/۹۱ (CI: ۱/۰۸-۳/۳۸)، ۱/۹۵، OR=۱/۹۱) و برای زنان با وزن هنگام تولد ۴۰۰۰ گرم و بیشتر ۱/۸۱ (CI: ۱/۱۱-۲/۹۷)، ۱/۹۵، OR=۱/۸۱) می‌باشد. محققین پیشنهاد کردند با توجه به اینکه وزن بالای هنگام تولد (استاندارد شده با سن حاملگی)، با سن زودتر یائسگی ارتباط دارند، مکانیسم‌های مربوط به این ویژگی‌ها که عملکرد تخمدان را نیز تنظیم

می‌کنند، بیشتر بررسی شود (۳۰). کرسول و همکاران (۱۹۹۷) (گروه شفیلد) نیز ارتباطی بین شاخص ponderal بالاتر (وزن/قد هنگام تولد m^3) به‌عنوان نشانه چاقی نوزادان و سن یائسگی زیر ۴۲-۴۰ سال گزارش کردند. در این مطالعه بین وزن پایین هنگام تولد و سن یائسگی ارتباط معناداری وجود نداشت (۲۳).

در مطالعه استینر و همکاران (۲۰۱۰) ۲۲۱۶۵ شرکت‌کننده با محدوده سنی ۵۹-۳۵ سال وارد مطالعه شدند. نتایج مطالعه نشان داد زنانی که وزن کم هنگام تولد (۲۵۰۰ گرم کمتر) گزارش کردند، زودتر یائسه شدند؛ اما ارتباط بین وزن پایین هنگام تولد و سن یائسگی، معنادار نبود (۱/۲۰-۰/۹۹، CI: ۰/۹۵، HR=۱/۰۹). همچنین ارتباط معناداری بین ماکروزومی (وزن هنگام تولد بیشتر از ۴۰۰۰ گرم) و سن یائسگی دیرتر مشاهده نشد (۲۹).

چندقلویی و سن یائسگی:

مطالعه گوسدن و همکاران (۲۰۰۷) در انگلستان و استرالیا نشان داد هیچ عامل خاصی برای افزایش خطر یائسگی زودرس در دوقلوها وجود ندارد. تفاوت قابل توجهی بین سن یائسگی دوقلوهای دی‌زیگوت و مونوزیگوت و وزن هنگام تولد گزارش نشد، اگرچه شیوع نارسایی زودرس تخمدان (POI)^۱ در دوقلوهای مونوزیگوت و دی‌زیگوت مشابه بود. سنین یائسگی در دوقلوهای مونوزیگوت نسبت به دوقلوهای دی‌زیگوت سازگارتر بود. اگر یکی از دوقلوهای مونوزیگوت قبل از ۴۰ سالگی یائسگی را تجربه می‌کرد، خواهر یکسان وی با احتمال ۷ برابر بیشتر در همان سن یائسگی را تجربه می‌کرد؛ که تأیید می‌کند سن یائسگی یک مؤلفه وراثتی قوی دارد (۳۶).

در مطالعه رات و همکاران (۲۰۱۶) بین چندقلویی و سن زودتر یائسگی ارتباط قوی یافت شد (-fully adjusted model, CI: ۱/۱۱-۱/۸۲, p=۸/۰×۱۰^{-۹}).

¹ Primary ovarian insufficiency

قرار گرفتن در معرض قحطی و سن در یائسگی

الیاس و همکاران (۲۰۰۳) در یک مطالعه کوهورت مبتنی بر جمعیت در هلند به بررسی ارتباط بین محدودیت دریافت کالری و سن یائسگی پرداختند. در این مطالعه ۱۰ هزار زن ۷۳-۴۰ سال که در سال‌های ۱۹۴۴-۱۹۴۵ در معرض قحطی قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. در مورد در معرض قرار گرفتن آنها در قحطی و سن یائسگی اطلاعات به صورت گذشته‌نگر و همچنین آینده‌نگر به دست آمد. اختلاف معنی‌داری بین شرکت‌کنندگان از نظر مصرف سیگار، برابری وضعیت اقتصادی اجتماعی، شاخص توده بدنی و سن منارک وجود نداشت. هرچند رابطه معناداری بین کاهش دریافت کالری و سن زودتر یائسگی یافت نشد، ولی شانس یائسگی زودتر به طور متوسط ۰/۳۶ سال در هنگام مواجهه شدید با قحطی (۰/۱۱-۰/۶۰، CI: ۰/۹۵) و ۰/۰۶ سال زودتر در هنگام مواجهه با قحطی متوسط (۰/۲۲-۰/۰۹، CI: ۰/۹۵) نسبت به زنان بدون تجربه قحطی افزایش یافته بود. این اثر به ویژه در زنانی که در ۶-۲ سالگی در معرض قحطی شدید قرار گرفته بودند، مشاهده شد. (۱/۸۳ سال زودتر نسبت به زنان بدون تجربه قحطی) (۰/۶۳-۳/۰۳، CI: ۰/۹۵) (۳۸).

در مطالعه یارد و همکاران (۲۰۱۳) که به بررسی عوامل مؤثر بر سن یائسگی زنان متولد شده در زمان قحطی هلند پرداختند، هیچ ارتباطی بین قرار گرفتن در معرض قحطی در دوران جنینی و عملکرد باروری وجود نداشت، با این حال قرار گرفتن در معرض قحطی با افزایش ۳۲٪ شانس یائسگی زودتر همراه بود (۲۴). همچنین بر اساس نتایج مطالعه اسکاگی و همکاران (۱۹۹۳) در گینه نو، سن متوسط یائسگی در جمعیتی که دچار سوء تغذیه شدید و طولانی مدت بودند و از این رو قد کوتاه و وزن کمی داشتند، ۴ سال زودتر از زنان در همان منطقه با تغذیه مطلوب بود (۳۹).

(OR=۱/۴۲). بر اساس نتایج این پژوهش، دوقلو بودن با افزایش ۵۰٪ یائسگی زودتر همراه است (۱۵).

در مطالعه ترلوآر و همکاران (۲۰۰۰) با عنوان "وزن هنگام تولد و سن یائسگی در دوقلوهای استرالیایی"، ۳۲۳ زن دوقلوی استرالیایی مورد بررسی قرار گرفتند. شرکت‌کنندگان در مطالعه به طور طبیعی به یائسگی رسیده بودند و از آنها خواسته شد وزن هنگام تولد خود را ثبت کنند. تجزیه و تحلیل رگرسیون هیچ ارتباط خطی بین دو متغیر نشان نداد ($r^2=0/009$ ، $p=0/371$). همچنین تفاوت معنی‌داری بین وزن هنگام تولد در دوقلوهای مونوزیگوت و دی‌زیگوت نسبت به سن یائسگی یافت نشد؛ حتی در دوقلوهایی که وزن تولد آنها به طور قابل توجهی متفاوت بود (۲۷). برخی نشانه‌ها وجود داشت که دوقلوهای مبتلا به نارسایی زودرس تخمدان نسبت به دوقلوهای طبیعی در سن زودتری یائسگی را تجربه می‌کنند. سن یائسگی دوقلوهای دی‌زیگوت و مونوزیگوت تفاوت معناداری داشت ($p=0/006$) که این اختلاف با تأثیر ژنتیک در سن شروع یائسگی سازگار است (۲۷).

سن بارداری هنگام تولد و سن یائسگی:

از بین مطالعاتی که ارتباط سن بارداری و سن یائسگی را بررسی کرده‌اند، هیچ‌کدام رابطه معناداری بین این دو متغیر را گزارش نکرده‌اند (۱۱، ۲۳، ۲۷، ۲۸). در مطالعه مورد-شاهدی صدرزاده و همکاران (۲۰۱۷) که به بررسی "نارسایی زودرس تخمدان و پارامترهای پری‌ناتال" پرداختند، ۵۹ زن مبتلا به نارسایی زودرس تخمدان و ۹۲ فرد برای گروه کنترل انتخاب شدند. نتایج نشان داد نارس بودن یک عامل خطر برای نارسایی زودرس تخمدان است که می‌تواند منعکس‌کننده افزایش آپوپتوز فولیکول‌های تخمدان پس از زایمان باشد. همچنین ارتباط بین زایمان زودرس قبل از هفته ۳۷ بارداری و سن یائسگی طبیعی قبل از ۴۰ سالگی را با نسبت شانس ۴/۶۶ گزارش کردند (۳۷).

جدول ۱- ویژگی مقالات وارد شده به مطالعه

نویسنده/ سال / رفرنس	نوع مطالعه	مکان پژوهش	هدف از انجام پژوهش	تعداد نمونه	ابزار پژوهش	نتایج مطالعات	کیفیت
بجلند و همکاران (۲۰۲۰) (۲۳)	کوهورت گذشته‌نگر	نروژ	بررسی ارتباط وزن هنگام تولد با سن یائسگی طبیعی	۶۰۸۱۶۴ زن یائسه	دو پرسشنامه خوداظهاری	ارتباط غیرخطی وزن هنگام تولد و سن یائسگی	زیاد
رات و همکاران (۲۰۱۶) (۱۶)	مقطعی	انگلیس	بررسی ارتباط وزن هنگام تولد، چندقلویی، سن منارک، مصرف سیگار و الکل با سن یائسگی	۲۷۳۴۷۴ زن	داده‌های موجود	بین وزن کم هنگام تولد و سن زودتر یائسگی ارتباط وجود داشت، اما این ارتباط بسیار کمتر از چندقلویی بود.	زیاد
هاردی و همکار (۲۰۰۲) (۲۹)	کوهورت گذشته‌نگر	انگلیس	بررسی ارتباط وزن هنگام تولد، وزن ۲ سالگی، تغذیه با شیر مادر و وضعیت اقتصادی اجتماعی با سن یائسگی	۱۷۵۲ زن	سوابق پزشکی	بین سن یائسگی و وضعیت تغذیه با شیرمادر، وزن کودک در ۲ سالگی و وضعیت اقتصادی اجتماعی ارتباط معنادار وجود داشت. بین وزن هنگام تولد و سن یائسگی ارتباط معناداری مشاهده نشد.	متوسط
ترلوار و همکاران (۲۰۰۰) (۲۸)	کوهورت گذشته‌نگر	استرالیا	بررسی ارتباط وزن هنگام تولد و سن یائسگی در دوقلوهای استرالیایی	۳۲۳ زن دوقلو	پرسشنامه خوداظهاری	تفاوت معنی‌داری بین وزن هنگام تولد در دوقلوهای مونوزیگوت و دی‌زیگوت نسبت با سن یائسگی مشاهده نشد.	متوسط
کرسول و همکاران (۱۹۹۷) (۲۴)	کوهورت گذشته‌نگر	انگلیس	بررسی ارتباط وزن هنگام تولد و سن یائسگی	۲۳۵ زن یائسه ۴۲-۷۵۵، ۴۰-۴۲ زن یائسه ۷۱-۶۰ سال	سوابق پزشکی	ارتباطی بین وزن هنگام تولد و سن یائسگی به‌دست نیامد.	متوسط
تام و همکاران (۲۰۱۰) (۳۱)	کوهورت گذشته‌نگر	انگلیس	بررسی ارتباط وزن هنگام تولد، سن بارداری و سن یائسگی	۳۷۰۸ زن	سوابق پزشکی	ارتباطی بین وزن هنگام تولد و سن یائسگی گزارش نشد. وزن بالای ۴ کیلوگرم با سن زودتر یائسگی ارتباط دارد.	متوسط
الیاس و همکاران (۲۰۰۳) (۳۹)	کوهورت گذشته‌نگر	هلند	بررسی ارتباط بین محدودیت دریافت کالری و سن یائسگی	۴۶۰۶ زن	داده‌های موجود در سوابق پزشکی	رابطه معناداری بین کاهش دریافت کالری و سن زودتر یائسگی یافت نشد ولی شانس یائسگی زودتر به‌طور متوسط ۰/۳۶ سال در هنگام مواجهه شدید با قحطی و ۰/۰۶ سال زودتر در هنگام مواجهه با قحطی متوسط نسبت به زنان بدون تجربه قحطی افزایش یافته بود.	زیاد
گلدبرگ و همکاران (۲۰۲۰) (۳۶)	کوهورت گذشته‌نگر	آمریکا	بررسی ارتباط وزن هنگام تولد، رشد در سال‌های اول زندگی و سن یائسگی	۱۰۰۱ زن	مصاحبه	زنانی که در بدو تولد وزن کمتری داشتند و زنانی که در دوران کودکی نسبت به سایر همسالان خود رشد کمتری داشتند، در سنین پایین‌تری یائسگی را تجربه می‌کردند.	متوسط
استینر و همکاران (۲۰۱۰) (۳۰)	کوهورت گذشته‌نگر	آمریکا	بررسی ارتباط وزن هنگام تولد و چندقلویی با سن یائسگی	۱۷۳۱۱ زن	پرسشنامه خود گزارش‌دهی	ارتباطی بین وزن هنگام تولد و سن یائسگی به‌دست نیامد.	متوسط
میشرا و همکاران (۲۰۰۷) (۱۱)	کوهورت گذشته‌نگر	انگلیس	بررسی ارتباط وزن هنگام تولد، وزن ۲ سالگی، تغذیه با شیر مادر و وضعیت اقتصادی اجتماعی با سن یائسگی	۱۵۸۳ زن	سوابق پزشکی	ارتباطی بین سن یائسگی و وزن هنگام تولد وجود نداشت.	زیاد
یارد و همکاران (۲۰۱۳) (۲۵)	کوهورت گذشته‌نگر	هلند	بررسی ارتباط در معرض قحطی بودن در دوران جنینی، سن هنگام تولد با سن یائسگی	۱۰۷۰ نفر	سوابق پزشکی	هیچ ارتباطی بین در معرض قحطی بودن در دوران جنینی و عملکرد باروری وجود نداشت، با این حال قرار گرفتن در معرض قحطی با افزایش ۳۲٪ شانس یائسگی زودتر همراه بود.	متوسط
گوسدن و همکاران (۲۰۰۷) (۳۷)	کوهورت گذشته‌نگر	استرالیا و انگلیس	بررسی ارتباط دوقلویی و سن یائسگی	۸۳۲ زن دوقلوی استرالیایی و انگلیسی داوطلب	پرسشنامه	ارتباطی بین سن یائسگی و دوقلویی وجود نداشت.	متوسط
صدرزاده و همکاران (۲۰۱۷) (۳۸)	مورد- شاهدی گذشته‌نگر	هلند	بررسی ارتباط وزن هنگام تولد و سن بارداری با سن یائسگی	۱۵۱ زن یائسه	پرسشنامه خودگزارش‌دهی	ارتباطی بین سن یائسگی و وزن هنگام تولد وجود نداشت. بین زایمان زودرس قبل از هفته ۳۷ بارداری و سن یائسگی قبل از ۴۰ سالگی نسبت شانس ۴/۶۶ گزارش شده است.	متوسط

بحث

رحمی و سن یائسگی طبیعی گزارش نشده بود. در دو مطالعه ارتباط بین وزن بالاتر هنگام تولد و سن زودتر یائسگی طبیعی گزارش شده بود (۲۳، ۳۰).
کمبود وزن هنگام تولد اغلب به‌عنوان شاخصی برای محدودیت رشد در طول زندگی جنینی مورد استفاده

بر اساس نتایج مطالعه مروری حاضر، در هیچ‌کدام از مطالعات ارتباط آماری معنی‌داری بین وزن کم هنگام تولد به‌عنوان یک معیار از شرایط نامطلوب داخل

مشاهدات در دوران قحطی نشان می‌دهد که مواجهه با قحطی در طول زندگی داخل رحمی ممکن است بر سن یائسگی تأثیر بگذارد (۳۷). مطالعات نشان داده‌اند استرس و تأمین ناکافی مواد مغذی در طول زندگی جنین ممکن است باعث تغییر در بیان ژن شود که پس از تولد همچنان ادامه دارد و در نتیجه خطر یائسگی زودرس را افزایش می‌دهد (۵۰، ۵۱). افزایش استرس اکسیداتیو به‌عنوان یک مسیر احتمالی مرتبط با استرس تغذیه‌ای و پیری سلولی از طریق کوتاه شدن سریع تلومرها مطرح شده است (۵۲). تلومرها، یک توالی تکرار نوکلئوتیدی منحصر به فرد در انتهای دیستال کروموزومها هستند که پس از هر تقسیم میتوزی کوتاه می‌شوند (۵۳). مطالعات حیوانی میزان استرس اکسیداتیو و همچنین طول تلومر مختل شده را در موش‌های محروم از تغذیه نشان داده‌اند (۵۴، ۵۶) آنزیم تلومراز توانایی طولانی شدن DNA تلومریک را دارد. فعالیت تلومراز با افزایش سن کاهش می‌یابد و شواهدی از کاهش فعالیت در زنان مبتلا به نارسایی تخمدان وجود دارد (۵۷). به‌طور خلاصه می‌توان گفت استرس تغذیه‌ای در دوران بارداری و نوزادی می‌تواند بر جمعیت سلول‌های زایای تخمدان تأثیر بگذارد که از طریق افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش فعالیت تلومراز منجر به کاهش ذخیره تخمدان و سن زودتر یائسگی می‌شود.

مطالعه بر روی دوقلوها نشان دادند که شیوع POI در این افراد به‌طور قابل توجهی بالاتر از جمعیت عمومی است (شیوع ۳ برابر و ۵ برابر بیشتر در آستانه ۴۰ سال و ۴۵ سال) (۳۶). اگرچه مطالعات هیچ ارتباط معنی‌داری بین وزن هنگام تولد و سن یائسگی در دو دوقلوهای مونوزیگوت یا دی‌زیگوت نشان نداده‌اند (۲۷، ۳۶)، ولی نشانه‌هایی وجود دارد که دوقلوهای دارای POI یائسگی زودرس را تجربه می‌کنند (۲۷). تحقیقات بیشتری برای کشف مکانیزم‌های زمینه‌ساز خطر بالاتر POI در بین دوقلوها لازم است.

یکی از نقاط قوت مطالعه حاضر، وجود مقالات معتبر با حجم نمونه زیاد در این زمینه بود. از جمله محدودیت‌های این مطالعه استفاده از پرسشنامه

قرار می‌گیرد (۴۰). در گذشته، محدودیت رشد در طول زندگی جنینی را به اختلال رشد کلیه مرتبط می‌دانستند، اما تأثیر آن بر رشد تخمدان در انسان همچنان نامشخص است (۴۱، ۴۲). با این حال، مطالعات اخیر بر روی حیوانات نشان می‌دهد که محدودیت رشد در زندگی جنین تأثیر منفی بر رشد فولیکول تخمدان دارد و ممکن است بر روند تولید مثل تأثیر بگذارد (۴۳-۴۵). مطالعات تجربی نشان می‌دهند که قرار گرفتن در معرض سوءتغذیه در دوران بارداری در موش صحرایی با کاهش تعداد فولیکول تخمدان و نشانگرهای تسریع پیری در روند باروری همراه است (۴۳، ۴۴).

وزن هنگام تولد ارتباط نزدیکی با سن حاملگی دارد. بنابراین وزن کم هنگام تولد می‌تواند شاخصی برای زایمان زودرس باشد. تولد زودرس هم مانند وزن کم هنگام تولد، شاخصی از محیط نامطلوب در زندگی جنین است که احتمالاً می‌تواند بر رشد تخمدان‌ها تأثیر بگذارد. به‌عنوان مثال عفونت‌های مادر، دیابت و پره‌اکلامپسی، شرایط مرتبط با محیط نامطلوب جنین و همچنین عاملی برای زایمان زودرس هستند (۴۶). همچنین نارس بودن، یک عامل خطر برای نارسایی زودرس تخمدان است که باعث افزایش آپوپتوز فولیکول‌ها بعد از تولد می‌شود. افزایش عفونت‌ها و کمبودهای تغذیه‌ای که در میان نوزادان نارس رایج است، از جمله عوامل مؤثر در این روند می‌باشند (۴۷). پس از اواسط بارداری، ذخیره فولیکول تخمدان کاملاً تثبیت شده و بعد از آن با مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده آپوپتوز و غیرآپوپتوز، تعداد فولیکول‌های اولیه کاهش می‌یابد. درحالی‌که این روند تا بلوغ ادامه می‌یابد، اما میزان مرگ سلول‌های ژرم سل در دوره پری‌ناتال افزایش می‌یابد. افت ناگهانی هورمون‌های جنسی جفت پس از تولد و در نتیجه کاهش تعداد فولیکول تا حدی این شتاب موقتی را توضیح می‌دهد (۴۸). به‌علاوه، بسیاری از اندام‌ها از جمله تخمدان، پس از تولد، دچار مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده آپوپتوز و غیرآپوپتوز می‌شوند تا خود را با استرس تغذیه‌ای پس از تولد سازگار کنند (۴۹).

خودگزارش‌دهی در چند مقاله بود که ممکن است زنان در سن یائسگی اطلاعات مربوط به تولد خود را فراموش کرده باشند. یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه حاضر، عدم بررسی مقالات به زبان غیرفارسی و انگلیسی بود. با توجه به ماهیت مطالعه که مروری روایتی می‌باشد، این مطالعه دارای محدودیت‌هایی نسبت به مقالات مروری سیستماتیک می‌باشد، امید است نتایج این مطالعه پایه‌ای برای مطالعات مروری سیستماتیک در این زمینه باشد.

کودک در دوران بارداری و دوران پس از زایمان متمرکز باشد. یکی دیگر از موضوعات تحقیقاتی در این زمینه که قبلاً در بسیاری از کشورهای غربی دنبال شده است، تأثیر رژیم غذایی مدرن مانند زیاده‌روی در مصرف برخی مواد خوراکی مانند کربوهیدرات‌ها و پروتئین بر میزان باروری است. تأثیر این مسائل بر باروری در حال حاضر به‌خوبی شناخته نشده است و نیاز به بررسی بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی پژوهشگرانی که در مطالعه حاضر از نتایج مقالاتشان استفاده شد، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

مطالعه حاضر هیچ‌گونه تعارض منافی ندارد.

نتیجه‌گیری

سنین پایین یائسگی ممکن است بازتاب پیری زودرس باشد که می‌تواند منجر به کوتاه شدن طول عمر تولیدمثل و یا افزایش بیماری‌های کاردیومتابولیک در زنان شود. بنابراین توصیه می‌شود در صورت امکان، برای بررسی تأثیرات زندگی جنینی در سن یائسگی طبیعی، مطالعات آینده بر روی جمع‌آوری داده‌ها به‌صورت آینده‌نگر در مورد وضعیت تغذیه‌ای مادر و

منابع

- Vellanki K, Hou S. Menopause in CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2018; 71(5):710-9.
- Mishra GD, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Jones L, Avis NE, et al. The InterLACE study: design, data harmonization and characteristics across 20 studies on women's health. *Maturitas* 2016; 92:176-85.
- InterLACE Study Team. Variations in reproductive events across life: a pooled analysis of data from 505 147 women across 10 countries. *Human Reproduction* 2019; 34(5):881-93.
- Mishra GD, Chung HF, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 2019; 123:82-8.
- van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *The Lancet* 1996; 347(9003):714-8.
- Sowers MR, La Pietra MT. Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases. *Epidemiologic reviews* 1995; 17(2):287-302.
- La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A. Menopause, hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas* 2001; 39(2):97-115.
- Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, Rau SW, Böttner M. Minireview: neuroprotective effects of estrogen—new insights into mechanisms of action. *Endocrinology* 2001; 142(3):969-73.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet* 1997; 350(9084):1047-59.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology* 2012; 13(11):1141-51.
- Mishra G, Hardy R, Kuh D. Are the effects of risk factors for timing of menopause modified by age? Results from a British birth cohort study. *Menopause* 2007; 14(4):717-24.
- Perry JR, Murray A, Day FR, Ong KK. Molecular insights into the aetiology of female reproductive ageing. *Nature Reviews Endocrinology* 2015; 11(12):725-34.
- van Asselt KM, Kok HS, Pearson PL, Dubas JS, Peeters PH, Te Velde ER, et al. Heritability of menopausal age in mothers and daughters. *Fertility and sterility* 2004; 82(5):1348-51.
- Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, Peeters PH, Wijmenga C. Genetic studies to identify genes underlying menopausal age. *Human reproduction update* 2005; 11(5):483-93.

15. Ruth KS, Perry JR, Henley WE, Melzer D, Weedon MN, Murray A. Events in early life are associated with female reproductive ageing: a UK Biobank Study. *Scientific reports* 2016; 6(1):1-9.
16. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *American journal of epidemiology* 2001; 153(9):865-74.
17. Mishra GD, Cooper R, Tom SE, Kuh D. Early life circumstances and their impact on menarche and menopause. *Women's Health* 2009; 5(2):175-90.
18. Esmaili H, Alimi R, Javanrouh N, Azizi H, Vahid Roudsari F. Age at menopause and associated factors in middle-aged women in Mashhad City, 2010-2011. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 15(36):1-7.
19. Faddy MJ, Gosden RG. Ovary and ovulation: a model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Human reproduction* 1996; 11(7):1484-6.
20. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 1963; 158(972):417-33.
21. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS one* 2010; 5(1):e8772.
22. Bjelland EK, Gran JM, Hofvind S, Eskild A. The association of birthweight with age at natural menopause: a population study of women in Norway. *International journal of epidemiology* 2020; 49(2):528-36.
23. Cresswell JL, Egger P, Fall CH, Osmond C, Fraser RB, Barker DJ. Is the age of menopause determined in utero?. *Early Human Development* 1997; 49(2):143-8.
24. Yarde F, Broekmans FJ, Van der Pal-de Bruin KM, Schönbeck Y, Te Velde ER, Stein AD, et al. Prenatal famine, birthweight, reproductive performance and age at menopause: the Dutch hunger winter families study. *Human Reproduction* 2013; 28(12):3328-36.
25. Chan KA, Jazwiec PA, Gohir W, Petrik JJ, Sloboda DM. Maternal nutrient restriction impairs young adult offspring ovarian signaling resulting in reproductive dysfunction and follicle loss. *Biology of reproduction* 2018; 98(5):664-82.
26. Jazwiec PA, Li X, Matuszewski B, Richardson BS, Sloboda DM. Fetal growth restriction is associated with decreased number of ovarian follicles and impaired follicle growth in young adult guinea pig offspring. *Reproductive Sciences* 2019; 26(12):1557-67.
27. Treloar SA, Sadrzadeh S, Do KA, Martin NG, Lambalk CB. Birth weight and age at menopause in Australian female twin pairs: exploration of the fetal origin hypothesis. *Human Reproduction*. 2000 Jan 1;15(1):55-9.
28. Hardy R, Kuh D. Does early growth influence timing of the menopause? Evidence from a British birth cohort. *Human reproduction* 2002; 17(9):2474-9.
29. Steiner AZ, D'Aloisio AA, DeRoo LA, Sandler DP, Baird DD. Association of intrauterine and early-life exposures with age at menopause in the Sister Study. *American journal of epidemiology* 2010; 172(2):140-8.
30. Tom SE, Cooper R, Kuh D, Guralnik JM, Hardy R, Power C. Fetal environment and early age at natural menopause in a British birth cohort study. *Human Reproduction* 2010; 25(3):791-8.
31. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31(5):926-37.
32. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertility and sterility* 1996; 65(2):337-41.
33. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertility and sterility* 2005; 83(5):1327-32.
34. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Research integrity and peer review* 2019; 4(1):1-7.
35. Goldberg M, Tawfik H, Kline J, Michels KB, Wei Y, Cirillo P, et al. Body size at birth, early-life growth and the timing of the menopausal transition and natural menopause. *Reproductive Toxicology* 2020; 92:91-7.
36. Gosden RG, Treloar SA, Martin NG, Cherkas LF, Spector TD, Faddy MJ, et al. Prevalence of premature ovarian failure in monozygotic and dizygotic twins. *Human Reproduction* 2007; 22(2):610-5.
37. Sadrzadeh S, Painter RC, van Kasteren YM, Braat DD, Lambalk CB. Premature ovarian insufficiency and perinatal parameters: A retrospective case-control study. *Maturitas* 2017; 96:72-6.
38. 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.
39. Scagy RF. Menopause and reproductive span in rural Niugini. *Proceedings Of The Annual Symposium Of The Papua New Guinea Medical Society* 1993; 126-44.
40. Barker DJ, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *The Lancet* 1989; 334(8663):577-80.
41. De Bruin JP, Nikkels PG, Bruinse HW, Van Haaften M, Looman CW, Te Velde ER. Morphometry of human ovaries in normal and growth-restricted fetuses. *Early human development* 2001; 60(3):179-92.
42. De Bruin JP, Dorland M, Bruinse HW, Spliet W, Nikkels PG, Te Velde ER. Fetal growth retardation as a cause of impaired ovarian development. *Early human development* 1998; 51(1):39-46.
43. Bernal AB, Vickers MH, Hampton MB, Poynton RA, Sloboda DM. Maternal undernutrition significantly impacts ovarian follicle number and increases ovarian oxidative stress in adult rat offspring. *PLoS One* 2010; 5(12):e15558.

44. Chernoff N, Gage MI, Stoker TE, Cooper RL, Gilbert ME, Rogers EH. Reproductive effects of maternal and pre-weaning undernutrition in rat offspring: age at puberty, onset of female reproductive senescence and intergenerational pup growth and viability. *Reproductive Toxicology* 2009; 28(4):489-94.
45. Guzman C, Cabrera R, Cardenas M, Larrea F, Nathanielsz PW, Zambrano E. Protein restriction during fetal and neonatal development in the rat alters reproductive function and accelerates reproductive ageing in female progeny. *The Journal of physiology* 2006; 572(1):97-108.
46. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet* 2008; 371(9606):75-84.
47. Pagliaro CL, Bühler KE, Ibidi SM, Limongi SC. Dietary transition difficulties in preterm infants: critical literature review☆. *Jornal de pediatria* 2016; 92:07-14.
48. Huber A, Michael S, Feik K. Functional changes in the fetal and infantile endometrium. *Archiv fur Gynakologie* 1971; 211(4):583-94.
49. Edinger AL, Thompson CB. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Current opinion in cell biology* 2004; 16(6):663-9.
50. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008; 105(44):17046-9.
51. Entringer S, de Punder K, Buss C, Wadhwa PD. The fetal programming of telomere biology hypothesis: an update. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2018; 373(1741):20170151.
52. Diamanti-Kandarakis E, Papalou O, Kandaraki EA, Kassi G. Mechanisms in Endocrinology: Nutrition as a mediator of oxidative stress in metabolic and reproductive disorders in women. *European journal of endocrinology* 2016; 176(2):R79-99.
53. Wong JM, Collins K. Telomere maintenance and disease. *The Lancet* 2003; 362(9388):983-8.
54. Aiken CE, Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. Suboptimal nutrition in utero causes DNA damage and accelerated aging of the female reproductive tract. *The FASEB Journal* 2013; 27(10):3959-65.
55. Tarry-Adkins JL, Chen JH, Smith NS, Jones RH, Cherif H, Ozanne SE. Poor maternal nutrition followed by accelerated postnatal growth leads to telomere shortening and increased markers of cell senescence in rat islets. *The FASEB Journal* 2009; 23(5):1521-8.
56. Tarry-Adkins JL, Martin-Gronert MS, Chen JH, Cripps RL, Ozanne SE. Maternal diet influences DNA damage, aortic telomere length, oxidative stress, and antioxidant defense capacity in rats. *The FASEB Journal* 2008; 22(6):2037-44.
57. Butts S, Riethman H, Ratcliffe S, Shaunik A, Coutifaris C, Barnhart K. Correlation of telomere length and telomerase activity with occult ovarian insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94(12):4835-43.