

Czynniki środowiskowe wpływające na wiek wystąpienia naturalnej menopauzy u kobiet

Environmental factors influencing age at natural menopause in women

Bogdan Rumianowski¹, Agnieszka Brodowska², Beata Karakiewicz³, Elżbieta Grochans⁴, Karina Ryterska⁵, Maria Laszczyńska¹

¹Samodzielna Pracownia Histologii i Biologii Rozwoju Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie;
kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med. Maria Laszczyńska

²Klinika Rozrodczości i Uroginekologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Starczewski

³Zakład Zdrowia Publicznego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie;
kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Beata Karakiewicz

⁴Samodzielna Pracownia Propedeutyki Pielęgniarstwa Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie;
kierownik Pracowni: dr n. med. Elżbieta Grochans

⁵Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie;
kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Ewa Stachowska, prof. nadzw. PUM

Przeгляд Menopauzalny 2012; 5: 412–416

Streszczenie

Menopauza oznaczająca zakończenie czynności generatywnej jajników występuje przeciętnie między 40. a 58. rokiem życia kobiety. Powszechnie wiadomo, że im szybciej wystąpi, tym poważniejsze skutki zdrowotne może spowodować, nawet w przypadku wczesnego zastosowania menopauzalnej terapii hormonalnej. Najważniejsze krótkoterwale następstwa menopauzy to objawy wypadowe (depresja, uderzenia gorąca, zaburzenia snu, kłopoty z libido), natomiast długoterwale niedobór estrogenów prowadzi do wystąpienia osteoporozy, chorób układu sercowo-naczyniowego, depresji, chorób degeneracyjnych układu nerwowego, zmian zanikowych okolicy moczowo-płciowej, skóry oraz zaburzeń narządów zmysłu.

Dlatego też ważnym zadaniem jest wyselekcjonowanie kobiet zagrożonych przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników. Istotnym zagadnieniem okazuje się więc identyfikacja czynników wpływających na wiek wystąpienia ostatniej naturalnej miesiączki. Analiza wyników odziedziczalności wskazuje, że wiek menopauzy jest cechą uwarunkowaną wieloczynnikowo. Proporcja wpływu czynników środowiskowych i genetycznych nie została jednak dokładnie oszacowana. Wśród determinant środowiskowych rozważa się wpływ m.in. czynników reprodukcyjnych (związanych z okresem rozrodczym), takich jak wiek *menarche*, liczba ciąży i potomstwa, socjoekonomicznych, jak wykształcenie, status materialny, czynników zdrowotnych, takich jak stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych czy związanych ze stylem życia, wśród których można wymienić aktywność fizyczną i stosowanie używek. Z kolei wśród czynników genetycznych rozpatruje się udział polimorfizmu genów kodujących enzymy szlaku biosyntezy estrogenów oraz niezależnych markerów rozsianych po całym genomie [badania sprzężeń i badania asocjacyjne całego genomu – GWAS (*genome-wide association studies*)].

Słowa kluczowe: menopauza, wiek, czynniki środowiskowe.

Summary

Menopause means a definitive end of the generative ovarian function and mostly occurs in women aged 40-58. It is well-known that the sooner it occurs the more serious consequences may result, even in the case of early menopausal hormone therapy. The most serious short-term consequences of menopause are menopausal symptoms (depression, hot flushes, sleep disorders, loss of libido), while long-term estrogen deficiency leads to osteoporosis, cardiovascular system diseases, depression, neurodegenerative diseases, urogenital area atrophy, skin and sense organ disorders.

Adres do korespondencji:

Bogdan Rumianowski, Samodzielna Pracownia Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Żołnierska 48, 71-210 Szczecin

Therefore, an important task is to select women at risk of premature termination of the ovarian function.

An important issue thus appears to be identification of factors influencing the age of the last natural menstrual period. Analysis of heritability results has brought the conclusion that the age of menopause is a multifactorial trait. The proportion of the impact of environmental and genetic factors, however, was not precisely estimated. Among environmental determinants the influence of many factors is being considered, including reproductive factors (related to the reproductive period), such as age of menarche, number of pregnancies and children, socio-economic factors, such as education, economic status, health determinants, such as the use of oral contraceptives or lifestyle-related factors, such as physical activity and the use of stimulants. Among the genetic factors, a genetic polymorphism of genes encoding enzymes of the estrogen biosynthesis pathway and other independent markers scattered throughout the genome (linkage studies and genome-wide association studies – GWAS) is taken into consideration.

Key words: menopause, age, environmental factors.

Menopauza wyznacza kres możliwości rozrodczych kobiety. Z biologicznego punktu widzenia menopauzę definiuje się jako trwałe ustanie cykli miesięczkowych. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) oznacza ona ostatnią miesiączkę, po której występuje co najmniej 12-miesięczna przerwa w krwawieniach. Naturalna menopauza nie jest efektem zabiegu chirurgicznego, choroby lub innego nagłego wydarzenia, jak np. duża utrata masy ciała w krótkim czasie [1].

Szacuje się, że obecnie kobiety po menopauzie stanowią ponad 10% populacji świata, co daje liczbę ok. 700 mln. Co roku liczba ta zwiększa się o kilkanaście, a nawet kilkadziesiąt milionów [2]. Wynika to przede wszystkim z wciąż zwiększającej się średniej długości życia ludzi na całym świecie [3].

Wiek wystąpienia menopauzy (WWM) to cecha ilościowa uwarunkowana wieloczynnikowo. Dowodem tego są wyniki badania zgodności występowania tej cechy u bliźniąt monozygotycznych. Współczynnik odziedziczalności w tym przypadku został oszacowany na 31–80% [4, 5]. Wiek menopauzy w zależności od badanej populacji i liczebności grupy waha się zazwyczaj w przedziale 40–58 lat. Wiek menopauzy u Polek wynosi wg Kaczmarek [3] 51,25 roku (mediana). Nie różni się on znacząco od wieku, w jakim przechodzą menopauzę kobiety w Meksyku, Japonii, Holandii, Grecji czy Finlandii, gdzie badacze oszacowali WWM na 51 lat (mediana) [6]. Późniejszą menopauzę odnotowali natomiast badacze m.in. w Stanach Zjednoczonych (52,6 roku), Francji (52 lata) i Hiszpanii (51,7 roku) [7]. Wcześniejsze wystąpienie menopauzy zanotowano u kobiet pochodzących z Egiptu – 46,7 roku oraz z Indii – 44,6 roku [6, 8].

Wiek menopauzy jest zmienną, którą bardzo trudno prawidłowo oznaczyć. W większości badań informacje na temat wieku menopauzy uzyskiwane są na podstawie ankiety wypełnianej przez same kobiety. Jest to badanie typowo retrospektywne. Określenie statusu menopauzalnego to ważny element badań nad menopauzą. Aby można było mówić o naturalnej menopauzie, musi zostać spełnionych kilka warunków, m.in. brak krwawienia przez przynajmniej 12 ostatnich miesięcy, które jednak nie było spowodowane opera-

cją (w tym usunięciem macicy, jajników), leczeniem farmakologicznym, radioterapią, ciążą, karmieniem piersią, gwałtowną i drastyczną utratą masy ciała [1]. Mimo jednoznacznych kryteriów określenie statusu menopauzalnego może być skomplikowane – przejście z okresu premenopauzy do postmenopauzy może trwać kilka lat, objawiając się w różny sposób. Badanym kobietom sprawia więc trudność określenie swojego statusu [9]. Dlatego w celu potwierdzenia statusu pomenopauzalnego kobiety stosuje się dodatkowe kryteria, m.in. wartości stężeń niektórych hormonów płciowych. Według dostępnych danych u kobiet po menopauzie stężenie hormonów – folikulotropiny (*follicle-stimulating hormone* – FSH) i estradiolu (E_2) powinno się zawierać w przedziale odpowiednio: 25–135 mLU/ml dla FSH oraz 5–54,7 pg/ml dla E_2 [10].

Dużym zagrożeniem dla zdrowia kobiet jest wystąpienie menopauzy w młodym wieku. Zmniejszeniu ulega liczba lat reprodukcyjnych, co pociąga za sobą skutek w postaci zmniejszenia stężenia hormonów płciowych (szczególnie estrogenów), co prowadzi do pojawienia się wielu dolegliwości i chorób. Najbardziej rozpowszechnionymi objawami zmniejszonego stężenia estrogenów są problemy z układem krążenia (zatory, wylewy, zawały), będące najczęstszą przyczyną zgonów kobiet w wieku pomenopauzalnym. Kolejne miejsce zajmują problemy z układem kostnym, m.in. osteoporoza. Częstą przyczyną zgonów kobiet po menopauzie są również choroby nowotworowe, takie jak nowotwór piersi, jajnika czy endometrium [11, 12]. Zaburzeniu ulega także gospodarka węglowodanowo-lipidowa oraz rozwijają się niektóre choroby neurodegeneracyjne (m.in. choroba Alzheimera) [11]. Wcześniejsza menopauza może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka piersi, jednak ochronne działanie estrogenów na organizm kobiety ma dużo większe znaczenie dla zachowania jej dobrego zdrowia [13].

W badaniach wieku wystąpienia menopauzy bierze się pod uwagę wpływ czynników środowiskowych i genetycznych.

Najczęściej rozpatrywanymi czynnikami środowiskowymi są czynniki reprodukcyjne, czyli związane z historią okresu rozrodczego. Okres rozrodczy u kobie-

ty jest ograniczony dwoma wydarzeniami – pierwszą miesiączką (*menarche*) oraz ostatnią miesiączką – menopauzą. *Menarche* rozpoczyna okres rozrodczy w życiu kobiety. Pomimo sprzecznych rezultatów [14] większość autorów donosi, że wcześniejsze wystąpienie pierwszej miesiączki wiąże się z wcześniejszym wystąpieniem menopauzy. Związek taki zanotowano m.in. u kobiet w Polsce, Hiszpanii, Włoszech i Indiach [15]. Kolejnym rozpatrywanym czynnikiem jest posiadanie potomstwa. Uzyskane wyniki dowodzą, że posiadanie dzieci zdecydowanie opóźnia wystąpienie ostatniej miesiączki [7, 15, 16]. Dodatkowo obserwuje się dodatnią korelację między liczbą urodzonych dzieci a późniejszym wystąpieniem menopauzy, chociaż zależność ta nie jest liniowa [17]. Część autorów wskazuje także na istnienie statystycznie istotnej dodatniej korelacji między wiekiem urodzenia pierwszego żywego dziecka oraz wiekiem urodzenia ostatniego żywego dziecka a późniejszą menopauzą [18]. Wydaje się, że również długość oraz przebieg cykli miesięczkowych może wpływać na wiek wystąpienia ostatniej miesiączki (wiek OM). Większość wyników badań wskazuje, że kobiety, u których cykl miesięczkowy trwał dłużej niż 28 dni, przechodziły menopauzę później niż kobiety, u których cykle były krótsze [15, 19]. Uzyskane wyniki wskazują, że na wiek wystąpienia menopauzy nie ma wpływu brak owulacji, a jedynie długość samego cyklu miesięczkowego [16].

Wyjaśnieniem powyższych wyników może być teoria mówiąca o tym, że krótsze cykle miesięczkowe, mniejsza liczba potomstwa czy wcześniejsza *menarche* prowadzą do szybszego wyczerpywania się puli pierwotnych oocytów lub przyspieszają tempo ich atrezji, co powoduje wcześniejszą menopauzę [7, 15, 20].

Wśród czynników wpływających na wiek wystąpienia ostatniej miesiączki bierze się pod uwagę także zmienne demograficzne, w tym rasę i pochodzenie kobiet. Uzyskane wyniki są jednak bardzo zróżnicowane i dlatego wydaje się, że nawet w obrębie jednej rasy cecha ta nie jest stabilna i być może homogenność jest zachowywana jedynie w obrębie konkretnej badanej populacji. Według dostępnych danych najpóźniej przechodzą menopauzę kobiety pochodzące z Japonii. Autorzy wykazali także, że kobiety pochodzenia azjatyckiego zamieszkujące Stany Zjednoczone osiągną wyższy wiek menopauzy niż kobiety rasy kaukaskiej w tych samych badaniach. Jednak badania kobiet pochodzących z innych niż Japonia krajów Azji wskazały na niższy niż u rasy kaukaskiej wiek OM [1, 7]. Większość autorów dowodzi także wcześniejszego występowania menopauzy u kobiet rasy latynoskiej – średnio szybciej o ok. 2 lata niż kobiety rasy kaukaskiej. Według niektórych autorów kobiety ciemnoskóre (Afroamerykanki) przechodzą OM w podobnym wieku jak kobiety rasy kaukaskiej [22], chociaż wśród rdzennych mieszkańców kontynentu afrykańskiego stwierdzono wcześniejszą menopauzę [7]. Czynnikiem demograficznym,

który wpływa na wiek OM, wydaje się również poziom wykształcenia oraz status materialny. Według większości autorów im wyższy poziom wykształcenia, tym późniejsza menopauza [5, 15]. Wynikać to może z – na ogół – lepszej sytuacji finansowej, miejsca zamieszkania (duże miasta), większej świadomości zdrowotnej, dostępu do wielu programów zdrowotnych, prozdrowotnego trybu życia, często także pracy mniej obciążającej fizycznie. Interesujące rezultaty uzyskali w swoich badaniach Cagnacci i wsp. [23]. Stwierdzili oni istnienie związku pomiędzy miesiącem urodzenia a wiekiem wystąpienia OM. Najwcześniej menopauzę przechodziły kobiety urodzone w marcu, najpóźniej natomiast urodzone w październiku [23]. Wydaje się również, że rodzaj i warunki wykonywanej pracy wpływają na wiek wystąpienia menopauzy. Ustalono, że wytężona praca fizyczna, wysoki stopień kontroli w pracy i narażenie na sytuacje stresowe istotnie przyspiesza wystąpienie OM. Z drugiej strony praca mniej odpowiedzialna, niewymagająca planowania, powtarzalna wpływa na wydłużenie okresu reprodukcyjnego u kobiet [24].

Wśród czynników wpływających na wiek wystąpienia ostatniej miesiączki rozpatruje się także te obejmujące styl życia. Wyniki badań jednoznacznie wskazują, że kobiety palące tytoń przechodzą menopauzę wcześniej od niepalących o ok. 0,5 roku do 2 lat [7, 16]. Dodatkowo, wydaje się, że w tym przypadku z wiekiem OM związana jest liczba wypalanych dziennie papierosów [22]. Do tej pory zaproponowano wiele modeli wyjaśniających ten związek, w tym toksyczny wpływ substancji zawartych w dymie tytoniowym na rozwój jajnikowych komórek terminalnych oraz wpływ na przebieg biosyntezy estrogenów [7, 16, 22]. Powszechnie badany jest także wpływ diety na stężenie hormonów płciowych oraz funkcje reprodukcyjne organizmu, jak również na wiek wystąpienia menopauzy. Rezultaty tych badań nie są jednoznaczne. Większość autorów stwierdziła w swoich badaniach, że przyjmowanie dziennie ponadnormatywnych ilości kalorii (ponad normę żywieniową ustaloną przez dietetyka) skutkuje wydłużeniem okresu rozrodczego, a tym samym opóźnieniem menopauzy [25]. Rozważa się także wpływ poszczególnych składników żywieniowych na wiek wystąpienia OM. Zgodnie z wynikami badań spożywanie dużych ilości owoców i produktów białkowych opóźnia menopauzę [25]. Intensywnym badaniom w kontekście wieku wystąpienia ostatniej miesiączki poddawany jest również wpływ warzyw, szczególnie tych zawierających fitoestrogeny, jak np. soi, które uważa się za źródło uzupełniające niedobory endogennych hormonów. Wyniki w tym przypadku są jednak bardzo rozbieżne [25, 26]. Aktywność fizyczna kobiet, a także częściowo wynikający z niej wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) to kolejne zmienne mogące modyfikować wiek wystąpienia menopauzy. Wielu autorów wskazuje w swoich pracach, że niższy współczynnik BMI predysponuje do wcześniej-

Tab. I. Czynniki środowiskowe badane w kontekście wpływu na wiek wystąpienia menopauzy u kobiet [2, 3, 6–8, 11, 14–16, 18, 19, 22–26]

Czynniki środowiskowe			
demograficzne	reprodukcyjne	zdrowotne	styl życia
- rasa	- <i>menarche</i>	- przebyte choroby (m.in. nadciśnienie, choroby układu krążenia, cukrzyca, nowotwory)	- aktywność fizyczna
- pochodzenie	- regularność i przebieg cykli miesięczkowych	- stres	- dieta
- wykonywana praca	- liczba ciąż	- przyjmowane leki	- palenie tytoniu
- rodzeństwo	- liczba dzieci	- doustne środki antykoncepcyjne	- spożycie alkoholu
- wykształcenie	- wiek urodzenia pierwszego żywego dziecka	- chemio- i radioterapia	- narkotyki
- stan cywilny	- wiek urodzenia ostatniego żywego dziecka	- BMI	- kawa/herbata
- dochody	- liczba aborcji	- depresja	- spożywanie określonych składników pokarmowych
- miejsce zamieszkania	- karmienie piersią	- szok pourazowy	
- status socjoekonomiczny	- poronienia	- waga urodzeniowa	
- stan cywilny			
- leworęczność			
- religia			
- data urodzenia			

BMI – wskaźnik masy ciała (*body mass index*).

szej menopauzy. W zależności od źródła uważa się, że masa ciała wzrasta u kobiet pomiędzy 20. a 50. rokiem życia o ok. 7,5–10 kg [25]. Wiąże się to także ze wzrostem współczynnika BMI. Badania dowodzą, że wyższy współczynnik BMI (w zależności od badań > 25 ÷ 27) przed menopauzą może ją opóźnić o 1,5–2 lata [16, 22, 25]. Okazuje się także, że duże znaczenie w przypadku rozpatrywania wieku menopauzy ma BMI u kobiet przed 20. rokiem życia. Im wyższy BMI w tym wieku, tym dłuższy okres reprodukcyjny i późniejsza menopauza [25]. Wyjaśnieniem tego zjawiska mogą być większe stężenia estrogenów stwierdzone w surowicy kobiet z wyższym BMI, co może wynikać z dodatkowej puli estrogenów dostarczanych przez adipocyty tkanki tłuszczowej (duża ilość tkanki tłuszczowej ⇔ wysoki BMI) [22, 25].

Czynniki zdrowotne są również obiektem zainteresowania autorów badających procesy związane z okresem około- i pomenopauzalnym. Bierze się tu pod uwagę przebyte choroby i schorzenia, które towarzyszą kobietom w trakcie całego okresu rozrodczego, a także przyjmowane dawniej lub obecnie leki, w tym doustne środki antykoncepcyjne. Ogromna popularność doustnych środków antykoncepcyjnych (*oral contraceptive* – OC) w krajach rozwiniętych i rozwijających się skłoniła naukowców do rozpoczęcia badań ich wpływu na zdrowie kobiet, w tym również wiek wystąpienia OM. Podobnie jak w wielu poprzednio wymienionych przypadkach wyniki nie są jednoznaczne. Większość autorów wskazuje jednak, że stosowanie OC wpływa na późniejsze wystąpienie OM [15, 16], jednak są również wyniki potwierdzające odwrotny trend [7].

Powszechnie uważa się, że nie ma dostatecznie znaczącego czynnika środowiskowego, który wyjaśniałby dużą różnorodność w wieku występowania naturalnej menopauzy u kobiet (tab. I). Wydaje się więc, że źródłem tej zmienności może być także zmienność genetyczna. Odziedziczalność tej cechy jest szacowana na poziomie 31–80% w zależności od źródła danych [4, 5, 27, 28].

Stworzenie modelu prognozowania wieku menopauzy pozwoliłoby na wcześniejszą identyfikację kobiet narażonych na jej przedwczesne wystąpienie. Model ten dodatkowo umożliwiałby selekcję kobiet z krótszym okresem reprodukcyjnym oraz narażonych na inne czynniki ryzyka związane ze zbyt wczesnym wystąpieniem menopauzy, u których można byłoby zastosować wcześniej właściwą terapię. Poszukiwania przyczyn wcześniejszego wystąpienia ostatniej miesiączki oparte na takim modelu mogłyby mieć także zastosowanie w leczeniu niepłodności u kobiet.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization Scientific Group. Research on the menopause in the 1990s. WHO Technical Services Department series no. 866. Geneva, Switzerland: WHO, 1996.
2. Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 122-31.
3. Kaczmarek M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas* 2007; 57: 139-53.
4. de Bruin JP, Bovenhuis H, van Noord PA, et al. The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod* 2001; 16: 2014-8.
5. Kok HS, Van Asselt KM, Van Der Schouw YT, et al. Genetic studies to identify genes underlying menopausal age. *Hum Reprod Update* 2005a; 11: 483-93.
6. Thomas F, Renaud F, Benefice E, et al. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants. *Hum Biol* 2001; 73: 271-90.
7. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 865-74.
8. Sallam H, Galal AF, Rashed A. Menopause in Egypt: past and present perspectives. *Climacteric* 2006; 9: 421-29.
9. Phipps AI, Ichikawa L, Bowles EJ, et al. Defining menopausal status in epidemiologic studies: A comparison of multiple approaches and their effects on breast cancer rates. *Maturitas* 2010; 67: 60-6.
10. Heil W, Koberstein R, Zawta B. Reference ranges for adults and children: pre-analytical considerations. 2004 Roche Diagnostics GmbH.
11. Pertyński T. Menopauzalny okres życia kobiety. *Przewodnik Lek* 2002; 5: 69-71.
12. Suzin J, Szubert M, Kowalczyk-Amico K. Osteoporoza – częsty problem kobiety po menopauzie. *Prz Menopauz* 2009; 6: 320-3.
13. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 213-8.

14. Do K-A, Treolar SA, Pandeya N, et al. Predictive factors of age at menopause in a large Australian twin study. *Hum Biol* 1998; 70: 1073-91.
15. Kaczmarek M. Zróżnicowanie wieku menopauzy naturalnej wśród polskich kobiet ze względu na historię okresu rozrodczego. *Prz Menopauz* 2008; 2: 69-76.
16. Ortega-Ceballos PA, Morán C, Blanco-Muñoz J, et al. Reproductive and lifestyle factors associated with early menopause in Mexican women. *Salud Publica Mex* 2006; 48: 300-7.
17. Hardy R, Kuh D. Reproductive characteristics and the age at inception of the perimenopause in a British national cohort. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 612-20.
18. Hidayet NM, Sharaf SA, Aref SR, et al. Correlates of age at natural menopause: a community-based study in Alexandria. *East Mediterr Health J* 1999; 5: 307-19.
19. den Tonkelaar I, te Velde ER, Looman CW. Menstrual cycle length preceding menopause in relation to age at menopause. *Maturitas* 1998; 29: 115-23.
20. Faddy MJ. Follicle dynamics during ovarian ageing. *Moll Cell Endocrinol* 2000; 163: 43-8.
21. Boulet MJ, Oddens BJ, Leher P, et al. Climacteric and menopause in seven South-east Asian countries. *Maturitas* 1994; 19: 157-76.
22. Henderson KD, Bernstein L, Henderson B, et al. Predictors of the timing of natural menopause in the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1287-94.
23. Cagnacci A, Pansini FS, Bacchi-Modena A, et al.; Emilia-Romagna Operative Group for the Menopause (GOERM). Season of birth influences the timing of menopause. *Hum Reprod* 2005; 20: 2190-3.
24. Cassou B, Mandereau L, Aegerter P, et al. Work-related factors associated with age at natural menopause in a generation of French gainfully employed women. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 429-38.
25. Dorjgochoo T, Kallianpur A, Gao YT, et al. Dietary and lifestyle predictors of age at natural menopause and reproductive span in the Shanghai Women's Health study. *Menopause* 2008; 15: 924-33.
26. Nagel G, Altenburg HP, Nieters A, et al. Reproductive and dietary determinants of the age at menopause in EPIC-Heidelberg. *Maturitas* 2005; 52: 337-47.
27. Moron FJ, Ruiz A, Galan JJ. Genetic and genomic insights into age at natural menopause. *Genome Medicine* 2009; 1: 76.
28. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1875-80.