

# 早发性卵巢功能不全患者常见的自身免疫性疾病

郭晓莉, 岳红云, 郝妮, 惠晶

延安大学附属医院生殖医学中心, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月15日; 录用日期: 2024年4月9日; 发布日期: 2024年4月15日

## 摘要

早发性卵巢功能不全(POI)是指女性在40岁以前出现卵巢功能减退, 主要表现为: 月经异常、卵泡刺激素水平升高(>25 IU/L)、雌激素水平波动性下降。临床症状是由雌激素缺乏引起的, 表现为月经频发或稀发、经量减少、闭经、潮热出汗、生殖道干涩灼热感、性欲减退、骨质疏松、情绪和认知功能改变、心血管症状, 不孕、不育等。40岁前发生POI的风险为1%~5%。大多数POI的原因仍不明确。然而, 据估计约4%~30%的病例是自身免疫起源。由于卵巢是自身免疫攻击的常见靶点, 应始终考虑POI的自身免疫病因, 特别是在存在抗卵母细胞抗体(AOAs)、自身免疫性疾病或活检中淋巴细胞性卵巢炎的情况下。POI可单独发生, 但通常与其他自身免疫性疾病有关。合并甲状腺疾病如甲状腺功能减退、桥本甲状腺炎是最常见的。肾上腺自身免疫性疾病是与POI相关的第二大常见疾病。在患有糖尿病的女性中, POI的发病率约为2.5%。此外, 自身免疫性相关的POI也可作为自身免疫性多腺综合征(APS)的一部分出现, 这是一种自身免疫性活动导致特定内分泌器官损伤的情况。在其最常见的表现(3型)中, APS与Hashimoto型甲状腺抗体相关, 其患病率为10%~40%。21 Addison氏病(AD)中的抗体可与APS-2相关。

## 关键词

POI, 自身免疫性, APS, 桥本氏病

# Common Autoimmune Disease in Patients with Premature Ovarian Insufficiency

Xiaoli Guo, Hongyun Yue, Ni Hao, Jing Hui

Reproductive Medicine Center, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 15<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 9<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 15<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) refers to the loss of ovarian dysfunction before the age of 40 among women, mainly manifested as abnormal menstruation, increased follicular hormone levels ( $>25$  IU/L), and decreased fluctuation of estrogen levels. Clinical symptoms are caused by estrogen deficiency, manifested as frequent or sparse menstruation, reduced menstrual volume, amenorrhea, hot flashes, sweating, dryness and burning in the reproductive tract, decreased libido, osteoporosis, emotional and cognitive function changes, cardiovascular symptoms, infertility, etc. The risk of a POI before age 40 is 1%~5%. The reasons for most POI remain unclear. However, it is estimated that about 4%~30% of the cases are of autoimmune origin. As the ovary is a common target of autoimmune attack, the autoimmune etiology of POI should always be considered, especially in the presence of anti-oocyte antibodies (AOAs), autoimmune diseases, or lymphocytic ovariitis in biopsy. POI may occur alone, but is often associated with other autoimmune diseases. Combined thyroid diseases such as hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis are the most common. Adrenal autoimmune disease is the second most common disease associated with POI. In women with diabetes, the incidence of POI is about 2.5%. In addition, autoimmune-related POI can also occur as part of the autoimmune polyglandular syndrome (APS), a condition in which autoimmune activity leads to damage to specific endocrine organs. In its most common presentation (type 3), APS is associated with type Hashimoto thyroid antibodies, with a prevalence of 10%~40%. 21 Antibodies in Addison's disease (AD) can be associated with APS-2.

## Keywords

POI, Autoimmune, APS, Hashimoto Disease

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 早发性卵巢功能不全(POI)定义

POI 以前被称为卵巢早衰或早绝经, 定义为 40 岁以前出现卵巢功能减退。它与低雌激素血症和残余卵泡的丢失有关, 从而导致月经异常、不孕症和与健康相关的生活质量的下降[1] [2]。POI 的诊断是基于欧洲人类生殖和胚胎学学会(ESHRE)的标准, 包括: 闭经或月经少经至少 4 个月, 卵泡刺激激素(FSH)水平  $>25$  IU/L, 至少 4 周[1]。

白人妇女的平均绝经年龄约为 51 岁。在 45 岁之前的更年期被认为是早绝经, 约占 5% 的女性。在围绝经期, 每个卵巢的卵泡数量从 500~600 万(产前)减少到约 1000 个。卵质量差与卵泡数量[3]的急剧下降有关。

40 岁前发生 POI 的风险约为 1%~5%, 其患病率随年龄而异。18~25 岁的患病率为 1:10,000, 25~30 岁为 1:1000, 35~40 岁的为 1:100 [3] [4]。POI 的发生也取决于种族, 其中白种人、非裔美国人和西班牙裔女性的发病率最高[5]。原发性闭经女性 POI 发生率为 10%~28%, 而继发性闭经女性 POI 发生率为 4%~18%。POI 是一种异质性疾病, 通常仍未被诊断。大多数已知的致病因素是遗传性、医源性、感染性或自身免疫性[6]。

POI 的临床症状主要是雌激素缺乏的结果, 可能包括闭经、少月经、血管舒缩不稳定(潮热、盗汗)、睡眠障碍、外阴阴道萎缩、尿频改变和反复感染、易怒和情绪不稳定等情绪障碍。其他激素失衡, 如雄

激素不足也对 POI 的症状也有显著影响。雄激素缺乏表现为性欲低、性交困难和缺乏能量[4]。受 POI 影响的女性患心血管疾病、痴呆、认知能力下降、帕金森病和骨质疏松症的风险也会增加[2]。他们经常需要心理咨询来解决与诊断相关的问题，如不孕症、自尊心的降低、焦虑和抑郁率的增加[2] [3]。

为了避免雌激素缺乏的长期后果，建议激素替代疗法[1]。此外应鼓励患有 POI 的妇女保持积极的生活方式，避免吸烟或戒烟，并保持适当的体重，以帮助改善低雌激素血症的不良影响[1] [2]。

POI 的临床病程通常包括间歇性和不可预测的卵巢功能，高达 50% 的患者甚至在诊断后数年内仍可见。大约 20% 的女性发生间歇性自发性排卵，其频率随着时间的推移而下降。5%~10% 的患者能够怀孕并携带妊娠至分娩[6]。

## 2. POI 的原因

导致 POI 的原因多种多样。潜在的病因可细分为不同的组：特发性、遗传学、自身免疫性；医源性和环境性。在大多数病例中，POI 的原因仍不清楚[7]。据报道，特发性病例在 POI 患者中高达 74%~90%。

遗传在多大程度上在 POI 发展中的作用尚不清楚。有研究提示：约 7% 的病例是纯基因诱导的[8]。我们的大部分理解都是从 X 染色体异常和在卵巢发育不良中的作用中推断出来的。具有 Turner 综合征(45, X0)、X 三体(47, XXX)和 X 四体(48, XXXX)的女性 POI 被广泛观察到[9]。许多遗传畸变与 POI 相关，包括 X 染色体上的基因(如骨形态发生蛋白 15 (BMP15)、孕酮受体膜成分 I (PGRMC I)、脆性智力迟钝 I (FMR I)、雄激素受体(AR)和卵巢早衰 IB (POFIB)。它也与异常有关，也在常染色体染色体上观察到，如生长分化因子 9 (GDF9)、卵泡发生特异性 b HLH 转录因子(FIGLA)、新卵巢同源盒基因(NOBOX)、雌激素受体 1 (ESR1)、FSH 受体(FSHR)。需要更多的研究来查明 POI 的发生与遗传因素之间的联系。

据估计，自身免疫性疾病可导致 4%~30% 的 POI 病例出现[10]。最密切相关的组是甲状腺相关障碍，如甲状腺功能减退、桥本甲状腺炎[11]。继甲状腺疾病之后，第二种最常见的自身免疫性疾病是与肾上腺相关的疾病。根据文献，高达 10%~20% 的艾迪生氏病患者会发展为 POI。POI 还与许多其他疾病相关，包括类风湿性关节炎、克罗恩病、重症肌无力、系统性红斑狼疮和多发性硬化症[12]。

不幸的是，医源性 POI 经常在接受恶性肿瘤治疗的患者中被观察到。儿童时期和青少年时期的癌症患者在晚年发展为 POI 的风险更高。这一组的 POI 最先是卵巢手术、化疗和/或盆腔放疗的结果。在接受化疗的患者中，卵巢损害在很大程度上取决于治疗期间患者的年龄、所接受的化疗药物、治疗的剂量和持续时间[13]。青春期前患者对化疗的这些作用表现出相对耐药性。最后发现 POI 的一部分是由环境因素引起的。最常见的相关环境因素被发现是吸烟，并是未来 POI 的重要危险因素[14]。有趣的是，在文献中 POI 和复发性病毒感染的发生率之间有充分的相关性[14]。

## 3. POI 相关的自身免疫性疾病

### 3.1. 甲状腺自身免疫

自 20 世纪 50 年代以来，研究人员已经注意到卵巢功能不全与自身免疫性疾病有关。甲状腺自身免疫和 POI 之间的第一个联系是在 1972 年，当时 De Moraes Ruehsen 首次在一例 POI 患者中发现了抗 TgAb 抗体。甲状腺自身免疫性疾病，最常见的是桥本氏甲状腺炎。关于与 POI 相关的个体自身免疫性疾病患病率的数据是不一致的。一些出版物认为自身免疫性甲状腺炎是与 POI 相关的最常见的自身免疫性疾病，而另一些出版物则认为艾迪森氏病是最常见的。

在一项关于 POI 与自身免疫性甲状腺炎之间关系的初步研究中发现，在 50 例 POI 患者中，18% 有自身免疫性甲状腺疾病的临床证据，10% 有血清转化的甲状腺自身抗体[15]。在另一项研究中，Goswami R 等人发现，24.1% 的 POI 患者的 TPO 抗体呈阳性，而健康对照组为 9% (这具有统计学意义)。同样，POI

患者的临床甲状腺功能障碍的发生率(20.6%)明显高于对照组[16]。然而, 必须强调的是根据美国国家健康和营养检查调查, TPO 抗体和 TgAb 抗体分别存在于 14.6% 和 13.8% 的无病妇女中[17]。

POI 患者的卵巢储备减少。一个众所周知的和常用的卵巢储备标记物是 AMH。Osuka S 等人发现, TPOAb 或 TgAb 阳性女性与抗体双阴性女性的血清 AMH 水平没有显著差异。此外, 血清 AMH 水平与 TgAb 或 TPOAb 的浓度无显著相关性。另一方面, 对于 TPOAb 或 TgAb 阳性的患者, 血清 AMH 与 TSH 水平呈负相关。这提示甲状腺功能障碍可能加重卵巢储备的下降[18]。

ESHRE 指南强调了在每一位 POI 女性中筛查甲状腺抗体(TPO-Ab)的必要性。如果发现患者 TPOAb 阳性, 应每年进行 TSH 随访。然而, 当 POI 妇女最初为阴性时[1], 是否应监测定期血清 TPOAb 滴度和/或 TSH, 目前尚无共识。

此外, 所有希望怀孕的患者均应接受甲状腺功能测试, 并根据需要接受适当治疗。这是由于甲状腺功能障碍对胎儿神经认知发育的有害影响[1]。

### 3.2. 肾上腺自身免疫

原发性卵巢功能不全也可能与肾上腺疾病有关。它是由交叉反应的自身抗体的存在和它们对负责类固醇产生的细胞的反应(类固醇细胞自身抗体; SCA)在不同的系统[19]。SCAs 被归类为多克隆免疫球蛋白, 属于 IgG 类。根据 Bakalov 等人的研究认为大约 10%~20% 的诊断艾迪森氏病的女性患有 POI [20]。另一方面, 2.5%~20.0% 的 POI 女性表现出肾上腺自身免疫性的一些症状[21]。La Marca 等人的发现约 5% 的 POI 女性的 SCA 滴度呈阳性[22]。

一般来说, POI 会出现在临床肾上腺受累开始之前。在某些情况下, POI 可能发生在艾迪森氏发病前的 8~14 年[23]。De Bellis 等人研究了 33 名 40 岁以下的年轻女性[15], 她们从 1993 年至 2004 年被诊断为亚临床 - 临床自身免疫性艾迪森氏病的女性。本研究中的每位患者在入组时月经周期正常, 并随访 10 年。

我们评估了 SCA 滴度、卵巢功能和卵巢储备的长期、时间相关的变化。作者的结论是早期升高的 SCA 滴度可靠地预测了自身免疫性 POI 的后续发展, 因此具有重要的临床价值。偶尔诊断时间线会反转。肾上腺功能不全可发展在高达 50% 的女性肾上腺自身免疫性[24]。由于这是一种严重且往往危及生命的情况, 保持一个较低的怀疑门槛是非常重要的, 并且对公认的 POI 患者进行适当的肾上腺筛查和检查是非常重要的。对于那些计划使用辅助生殖方法怀孕的患者, 监测肾上腺功能尤为重要。在患有艾迪森氏病的女性中, SCA 滴度可作为预测 POI 发展和风险分层的标志物[25]。

### 3.3. APS 和相关的 POI

自身免疫性多内分泌综合征有四种类型: APS I~IV 型, 其特征是对两个或多个内分泌器官的自身免疫。自身免疫性卵巢炎与 APS I 型和 2 型相关, 占 2%~10% 的 POI 病例。

自身免疫性多腺综合征 1 型(APS-1), 也被称为自身免疫性多内分泌病 - 念珠菌病 - 外胚层营养不良/发育不良(APECED), 是由位于 21 号染色体上的自身免疫性调节基因(AIRE)突变引起的。它编码一种在胸腺中具有重要意义的核转录因子, 可能参与调节性 T 细胞的选择和生成。它还能调节 T 细胞攻击时的自我耐受性[11]。据统计 45%~60% 的 AIRE 突变的女性会发展为 POI [23]。APS-1 主要表现为原发性肾上腺功能不全、粘膜皮肤念珠菌病和甲状旁腺功能减退。然而它也可能与多种其他疾病有关。

APS II 型是一种常染色体显性疾病, 使其比 ASP-I 更为普遍。主要表现为艾迪生氏病和甲状腺自身免疫或 1 型糖尿病。在 APS-II 患者中, 10%~25% 将继续发展为 POI [26]。

自身免疫性多腺综合征 3 型(APS-3)的特征是在没有肾上腺功能不全的情况下, 发生自身免疫性甲状

腺炎并伴有其他器官(非卵巢特异性)自身免疫性疾病。Szlendak-Sauer 等人观察到在诊断为 APS-III 的 POI 患者中,有 33.7%的 POI 患者出现了自身免疫性甲状腺疾病[27]。当 APS-4 与任何其他自身免疫性疾病相关时,排除 APS-1、-2 或-3 时诊断为 APS-4 [27]。

与 APS 相关的 POI 的患病率因每种 APS 类型而异。APS-1 患者的发病率最高(>40%),其次是 APS-4 患者(30%), APS-2 患者的发病率最低(16%) [11]。

在同时存在艾迪森氏病和 POI 的患者中,艾迪森氏病的发展往往先于 POI。在 APS-1 和 APS-4 中也观察到类似的模式。这些发现强调了 StCA 抗体检测在诊断为 APS-1 和 APS-4 的患者中的可能优势。这种检测应该有助于对 POI 的风险进行分层这些患者的发展为[11]。在大多数出现 POI 的 APS-1 患者中(11 例; 84.6%)中检测到 StCA 抗体[27]。

自身免疫性多腺综合征中卵巢和肾上腺衰竭的一致性强调了需要评估所有 POI 受试者的肾上腺自身免疫和肾上腺功能不全的证据,即使没有 APSI 或 II 型特征。肾上腺抗体(ACAs 和/或 CYP21 抗体)的存在预示着 100%的<16 岁儿童的未来临床肾上腺衰竭,因此应该在任何 POI 青少年中进行测量[28]。

### 3.4. 甲状旁腺功能减退合并 I 型糖尿病罕见并存

甲状旁腺功能减退与 POI 以及其他内分泌疾病有关,如真菌炎、自身免疫性肾上腺功能不全、1 型糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、乳糜泻、炎症性肠病、肾小球肾炎、干燥综合征和重症肌无力[29]。

Bano G 等人描述了一例甲状旁腺功能减退与 POI 相关的病例。这种甲状旁腺功能减退的发病机制与 G 蛋白偶联的 FSH 和 LH 受体的缺陷有关。由于 g 蛋白刺激的受体大量,甲状旁腺功能减退伴有 POI [30]。该研究描述了一项 PHPT 和 POI 的专利,其结果是 46X, t(X; 2) (q22; p13)的平衡相互易位。PHPT 很可能是 2 号染色体参与的结果[31]。在本例中患者表现为纠正后的血清钙升高和血清甲状旁腺激素浓度升高以及其他临床症状。

根据现有文献报道,POI 患者中 1 型糖尿病的患病率估计为 2.5% [32]。I 型糖尿病通常在出现 POI 症状之前就被诊断出来,然而目前还没有重要的数据表明需要对 POI 患者的伴随糖尿病进行常规筛查[1]。

文献报道了糖尿病与 POI 相关的研究。Kulaksizoglu 等人进行了一项研究,其中 43 名 POI 女性(其中)糖耐量和胰岛素水平测试。与对照组相比,被诊断为 POI 的女性血糖和胰岛素水平更高,铜水平更高,维生素 D 和 HOMA-IR 水平更低,作者认为“糖尿病的传统危险因素” [33]。这些结果在另一项研究中得到了证实,作者比较了 POI 患者与对照组的糖尿病患病率,得出了类似的结论[34]。

## 4. 关于其他自身免疫性疾病对 POI 患者的筛查

抗苗勒管激素(AMH)被认为是治疗其他自身免疫性疾病患者的识别和评估 POI 发生风险的可靠工具。无论自身免疫性甲状腺炎患者的血清 FSH、雌二醇水平如何,或抑制素 B 水平如何,AMH 均降低[3]。

ESHRE 建议在每例 POI 病例中常规筛查甲状腺自身抗体和 21 种 oh-抗体/ACAs。一些研究表明,使用 ACTH 刺激试验而不是仅使用早晨的肾上腺皮质醇水平来证实肾上腺皮质醇水平不全[35]。由于卵巢组织中潜在的自身抗原的多样性,不建议筛查抗卵母细胞抗体。此外,在文献中,POI 患者中 AOA 的患病率差异很大。桥本和艾迪森氏病以外的筛查不是常规的[1]。然而患者和临床医生应意识到 POI 中自身免疫性过程的高风险,并对自身免疫性疾病的体征和临床发展保持警惕,以便早期诊断和治疗。

## 5. 结论

40 岁前发生 POI 的风险为 1%~5%。大多数 POI 的原因仍不明确,然而,我们假设自身免疫过程占病例的 4%~30%。卵巢是自身免疫性攻击的常见靶点,在存在抗卵母细胞抗体(AOAs)、自身免疫性疾病或淋巴细胞性卵巢炎时,应考虑 POI 的自身免疫性病因。

POI 可以被分离出来, 但通常与其他自身免疫性疾病有关。当发现或怀疑 POI 时, 必须考虑其他自身免疫性病理, 并应实施适当的筛查。

## 参考文献

- [1] Webber, L., Davies, M., Anderson, R., Bartlett, J., Braat, D., Cartwright, B., Cifkova, R., Keizer-Schrama, S.D.M., Hogervorst, E., Janse, F., *et al.* (2016) ESHRE Guideline: Management of Women with Premature Ovarian Insufficiency. *Human Reproduction*, **31**, 926-937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
- [2] Faubion, S.S., Kuhle, C.L., Shuster, L.T. and Rocca, W.A. (2015) Long-Term Health Consequences of Premature or Early Menopause and Considerations for Management. *Climacteric*, **18**, 483-491. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484>
- [3] Luisi, S., Orlandini, C., Regini, C., Pizzo, A., Vellucci, F. and Petraglia, F. (2015) Premature Ovarian Insufficiency: From Pathogenesis to Clinical Management. *Journal of Endocrinological Investigation*, **38**, 597-603. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0231-1>
- [4] Domniz, N. and Meirou, D. (2019) Premature Ovarian Insufficiency and Autoimmune Diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **60**, 42-55. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008>
- [5] Luborsky, J., Meyer, P., Sowers, M., Gold, E. and Santoro, N. (2003) Premature Menopause in a Multi-Ethnic Population Study of the Menopause Transition. *Human Reproduction*, **18**, 199-206. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg005>
- [6] Jiao, X., Zhang, H., Ke, H., Zhang, J., Cheng, L., Liu, Y., Qin, Y. and Chen, Z.J. (2017) Premature Ovarian Insufficiency: Phenotypic Characterization within Different Etiologies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 2281-2290. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3960>
- [7] Laven, J.S.E. (2016) Primary Ovarian Insufficiency. *Seminars in Reproductive Medicine*, **34**, 230-234. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585402>
- [8] Rossetti, R., Ferrari, I., Bonomi, M. and Persani, L. (2021) Genetics of Primary Ovarian Insufficiency. *Clinical Genetics*, **91**, 183-198. <https://doi.org/10.1111/cge.12921>
- [9] Reindollar, R.H. (2011) Turner Syndrome: Contemporary Thoughts and Reproductive Issues. *Seminars in Reproductive Medicine*, **29**, 342-352. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280919>
- [10] Kirshenbaum, M. and Orvieto, R. (2019) Premature Ovarian Insufficiency (POI) and Autoimmunity—An Update Appraisal. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **36**, 2207-2215. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01572-0>
- [11] Sharif, K., Watad, A., Bridgwood, C., Kanduc, D., Amital, H. and Shoenfeld, Y. (2019) Insights into the Autoimmune Aspect of Premature Ovarian Insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **33**, Article ID: 101323. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101323>
- [12] Collins, G., Patel, B., Thakore, S. and Liu, J. (2017) Primary Ovarian Insufficiency: Current Concepts. *Southern Medical Journal*, **110**, 147-153. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000611>
- [13] Gargus, E., Deans, R., Anazodo, A. and Woodruff, T.K. (2018) Management of Primary Ovarian Insufficiency Symptoms in Survivors of Childhood and Adolescent Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 1137-1149. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7023>
- [14] Vabre, P., Gatimel, N., Moreau, J., Gayraud, V., Picard-Hagen, N., Parinaud, J. and Léandri, R. (2017) Environmental Pollutants, a Possible Etiology for Premature Ovarian Insufficiency: A Narrative Review of Animal and Human Data. *Environmental Health*, **16**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0242-4>
- [15] Betterle, C., Rossi, A., Pria, S.D., Artifoni, A., Pedini, B., Gavasso, S. and Caretto, A. (1993) Premature Ovarian Failure: Autoimmunity and Natural History. *Clinical Endocrinology*, **39**, 35-43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb01748.x>
- [16] Goswami, R., Marwaha, R.K., Goswami, D., Gupta, N., Ray, D., Tomar, N. and Singh, S. (2006) Prevalence of Thyroid Autoimmunity in Sporadic Idiopathic Hypoparathyroidism in Comparison to Type 1 Diabetes and Premature Ovarian Failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 4256-4259. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1005>
- [17] Hollowell, J.G., Staehling, N.W., Flanders, W.D., Hannon, W.H., Gunter, E.W., Spencer, C.A. and Braverman, L.E. (2002) Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **87**, 489-499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
- [18] Osuka, S., Iwase, A., Goto, M., Takikawa, S., Nakamura, T., Murase, T., Kato, N., Kotani, T. and Kikkawa, F. (2018) Bayasula Thyroid Autoantibodies Do Not Impair the Ovarian Reserve in Euthyroid Infertile Women: A Cross-Sectional Study. *Hormone and Metabolic Research*, **50**, 537-542.

- [19] Pra, C.D., Chen, S., Furmaniak, J., Smith, B.R., Pedini, B., Moscon, A., Zanchetta, R. and Betterle, C. (2003) Autoantibodies to Steroidogenic Enzymes in Patients with Premature Ovarian Failure with and without Addison's Disease. *European Journal of Endocrinology*, **148**, 565-570. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480565>
- [20] Bakalov, V., Vanderhoof, V., Bondy, C. and Nelson, L. (2002) Adrenal Antibodies Detect Asymptomatic Auto-Immune Adrenal Insufficiency in Young Women with Spontaneous Premature Ovarian Failure. *Human Reproduction*, **17**, 2096-2100. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.8.2096>
- [21] Reato, G., Morlin, L., Chen, S., Furmaniak, J., Smith, B.R., Masiero, S., Albergoni, M.P., Cervato, S., Zanchetta, R. and Betterle, C. (2011) Premature Ovarian Failure in Patients with Autoimmune Addison's Disease: Clinical, Genetic, and Immunological Evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, E1255-E1261. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0414>
- [22] La Marca, A., Brozzetti, A., Sighinolfi, G., Marzotti, S., Volpe, A. and Falorni, A. (2010) Primary Ovarian Insufficiency: Autoimmune Causes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, **22**, 277-282. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32833b6c70>
- [23] Komorowska, B. (2016) Autoimmune Premature Ovarian Failure. *Menopause Review*, **4**, 210-214. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.65666>
- [24] Forges, T., Monnier-Barbarino, P., Faure, G.C. and Bene, M.C. (2004) Autoimmunity and Antigenic Targets in Ovarian Pathology. *Human Reproduction Update*, **10**, 163-175. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh014>
- [25] Silva, C.A., Yamakami, L.Y.S., Aikawa, N.E., Araujo, D.B., Carvalho, J.F. and Bonfá, E. (2014) Autoimmune Primary Ovarian Insufficiency. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 427-430. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.003>
- [26] Hoek, A., Schoemaker, J. and Drexhage, H.A. (1997) Premature Ovarian Failure and Ovarian Autoimmunity. *Endocrine Reviews*, **18**, 107-134. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0291>
- [27] Szlendak-Sauer, K., Jakubik, D., Kunicki, M., Skórska, J. and Smolarczyk, R. (2016) Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3 (APS-3) among Patients with Premature Ovarian Insufficiency (POI). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **203**, 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.023>
- [28] Welt, C.K. (2008) Autoimmune Oophoritis in the Adolescent. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1135**, 118-122. <https://doi.org/10.1196/annals.1429.006>
- [29] Kumar, N. and Manesh, I. (2017) Premature Ovarian Insufficiency: Aetiology and Long-Term Consequences. *Women's Health Open Journal*, **3**, 45-58. <https://doi.org/10.17140/WHOJ-3-121>
- [30] Ebrahimi, M. and Asbagh, F.A. (2011) Pathogenesis and Causes of Premature Ovarian Failure: An Update. *International Journal of Fertility and Sterility*, **5**, 54-65.
- [31] Bano, G., Mansour, S. and Nussey, S. (2008) The Association of Primary Hyperparathyroidism and Primary Ovarian Failure: A *de novo* T(X; 2) (Q22p13) Reciprocal Translocation. *European Journal of Endocrinology*, **158**, 261-263. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0604>
- [32] Podfigurna-Stopa, A., Czyzyk, A., Grymowicz, M., Smolarczyk, R., Katulski, K., Czajkowski, K. and Meczekalski, B. (2016) Premature Ovarian Insufficiency: The Context of Long-Term Effects. *Journal of Endocrinological Investigation*, **39**, 983-990. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0467-z>
- [33] Kulaksizoglu, M., Ipekci, S.H., Kebapcilar, L., Kebapcilar, A.G., Korkmaz, H., Akyurek, F., Baldane, S. and Gonen, M.S. (2013) Risk Factors for Diabetes Mellitus in Women with Primary Ovarian Insufficiency. *Biological Trace Element Research*, **154**, 313-320. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9738-0>
- [34] Gunning, M.N., Meun, C., Van Rijn, B.B., Maas, A.H.E.M., Benschop, L., Franx, A., Boersma, E., Budde, R.P.J., Appelman, Y., Lambalk, C.B., *et al.* (2019) Coronary Artery Calcification in Middle-Aged Women with Premature Ovarian Insufficiency. *Clinical Endocrinology*, **91**, 314-322. <https://doi.org/10.1111/cen.14003>
- [35] Ebrahimi, M. and Akbari, A.F. (2015) The Role of Autoimmunity in Premature Ovarian Failure. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, **13**, 461-472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26568748/>