

Het estroboloom bij vrouwen met oestrogeendominantie

Het estroboloom beschrijft het microbioom dat betrokken is bij de modulatie en het metabolisme van oestrogeen. Een verstoord estroboloom kan leiden tot oestrogeendominantie doordat er teveel oestrogeen wordt heropgenomen vanuit de darm in de circulatie. Het oestrogeenmetabolisme en de kans op oestrogeendominantie wordt via deze weg voor een belangrijk deel bepaald door darm, en in het bijzonder het estroboloom.

Oestrogeendominantie

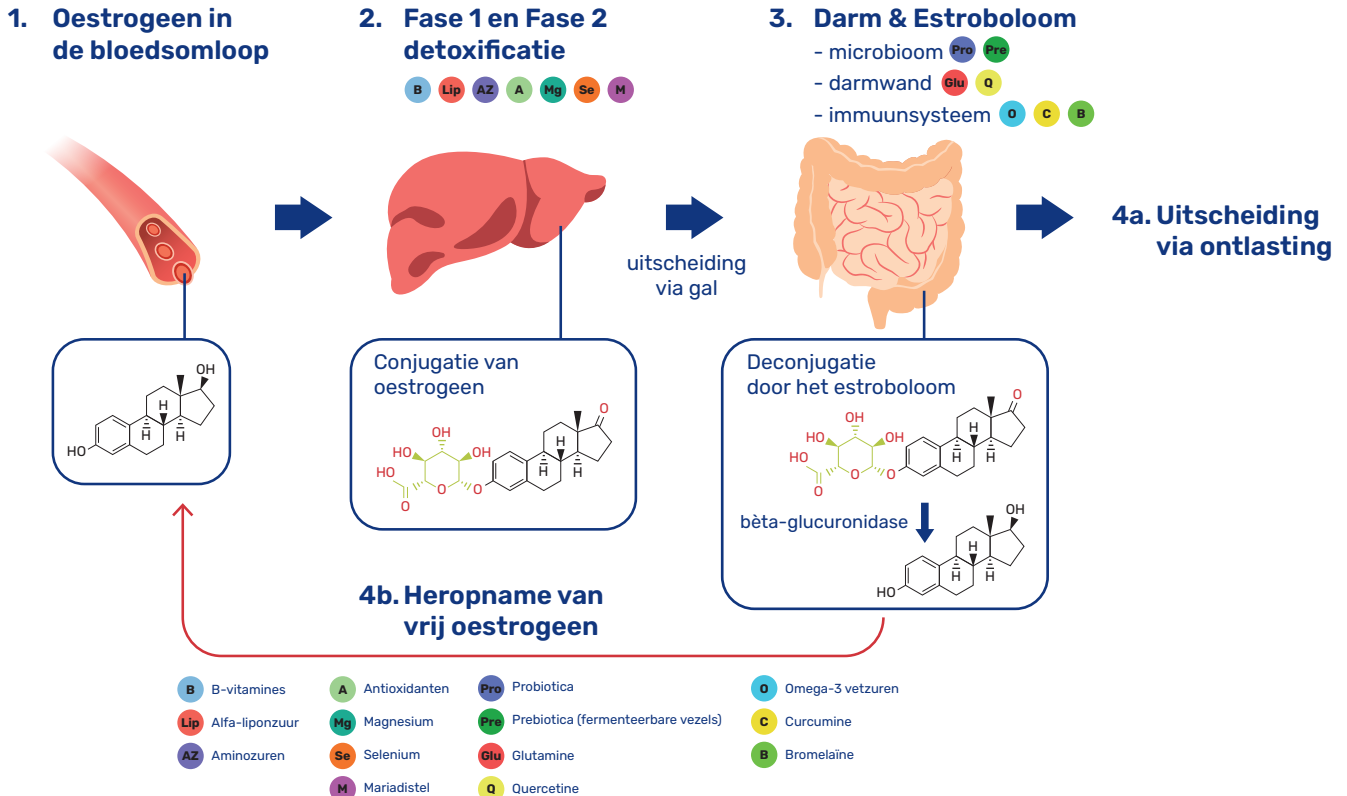
Oestrogeendominantie is een veel voorkomende hormonale disbalans. Exacte cijfers zijn niet bekend maar er zijn berichten dat 20-50% van de vrouwen in meer of mindere mate te maken heeft met oestrogeendominantie. Klachten die kunnen optreden zijn onder andere endometriose, migraine, menstratiepijn, overgangsklachten en PCOS.

Bij oestrogeendominantie is er een relatief teveel aan oestrogeen ten opzichte van progesteron, óf is er een te hoge concentratie van (zeer) sterk werkende oestrogeenmetabolieten. Voor een goede balans in hormonen is het belangrijk dat de afbraak van oestrogenen in de lever, én de uitscheiding via de ontlasting goed verlopen. Bij de uitscheiding en heropname van oestrogeen speelt het estroboloom een belangrijke rol.

Het estroboloom

Het estroboloom is in 2011 wetenschappelijk gedefinieerd. Het beschrijft de regulatie van de oestrogeen-stofwisseling vanuit het microbioom. Het is de brug tussen de darm en de hormonale balans, ofwel de darm-hormoon-as. Oestrogeen wordt vanuit het bloed in de lever afgebroken en gebonden (geconjugeerd) aan glucuronzuur of zwavel en vervolgens via de darm (gal) uitgescheiden (zie figuur 1).¹ Bij een gezond microbioom verlaat dit gebonden oestrogeen het lichaam via de ontlasting. Bij een dysbiose kan het voorkomen dat er vanuit het microbioom teveel van het enzym bèta-glucuronidase aangemaakt wordt. Dit enzym zorgt ervoor dat geglucuronideerd oestrogeen (oestrogeen gebonden aan glucuronzuur), niet wordt uitgescheiden via de ontlasting, maar wordt losgekoppeld (gedeconjugeerd) en heropgenomen in de bloedsomloop. Op deze manier speelt het microbioom een belangrijke rol in het oestrogeenmetabolisme en het risico op oestrogeendominantie.





Figuur 1. Metabolisme en uitscheiding van oestrogeen via de ontlasting, met een belangrijke rol voor het estroboloom. Verschillende nutriënten zijn weergegeven die deze processen optimaliseren. **1)** Oestrogenen vanuit de bloedsomloop komen in de lever terecht. **2)** Oestrogenen worden via detoxificatie processen afgebroken (fase 1) en gebonden (glucuronzuur- en sulfaatconjugatie, fase 2). **3)** Via de gal komt geconjugeerd oestrogenen in de darm terecht. **4a)** Geconjugeerd oestrogeen wordt uitgescheiden via de ontlasting. **4b)** Bij een ongunstig estroboloom wordt geconjugeerd oestrogeen losgekoppeld en wordt het vrije oestrogeen heropgenomen in de bloedsomloop. Dit is een belangrijke oorzaak van oestrogeendominantie.

Ondersteuning van het estroboloom

De gezondheid van de darm en het microbioom zijn cruciaal in het functioneren van het estroboloom, en daarmee het oestrogeenmetabolisme. De voeding, stress, medicatie, ontsteking, darminfecties en hyperpermeabiliteit zijn factoren die de darmgezondheid en het estroboloom kunnen verstoren, en kunnen bijdragen aan een te hoge productie van bèta-glucuronidase door het microbioom. Dit draagt bij aan het ontstaan van oestrogeendominantie. Verbetering van de darmgezondheid en het estroboloom, en het remmen van

ontstekingen in de darm, helpen de bèta-glucuronidase-balans in de darm te verbeteren en het risico op oestrogeendominantie te verkleinen.

Leefstijlroer

Leefstijladviezen zijn essentieel bij de begeleiding van vrouwen met oestrogeendominantie. Oestrogeendominantie kan leiden tot overgewicht en obesitas. Een teveel aan vetweefsel kan, via de aanmaak van ontstekingsstoffen, oestrogeen en aromatase



de hormonale balans verder verstoren. Aromatase is een enzym dat testosteron omzet in oestrogeen en op die manier bijdraagt aan oestrogeendominantie. Voeding en leefstijladviezen helpen gewichtstoename te voorkomen, het microbioom te verbeteren en inflammatie te verminderen, wat gunstige effecten heeft bij oestrogeendominantie.

Omgeving

- Vermijd hormoon-verstorende stoffen vanuit de voeding en cosmetica, zoals plastics, parabenen, pesticiden en insecticiden.

Voeding

- Een vetarme en vezelrijke voeding helpt de hoeveelheid oestrogeen in de bloedsomloop te verminderen en het estroboloom te verbeteren.²
- Een biologische voeding voorkomt extra inname van hormoon-verstorende stoffen vanuit pesticiden en insecticiden.
- Voedingsmiddelen die zwavel of gluconzuur bevatten, zoals asperges, broccoli, bloemkool, spruitjes, ui en knoflook, dragen bij aan de binding en uitscheiding van overtollig oestrogeen in de leverdetoxificatie.

Ontspanning

- Door de productie van cortisol als gevolg van chronische stress wordt de productie van geslachtshormonen (oestrogeen en progesteron) verstoord, wat kan leiden tot een hormonale disbalans.³
- Adaptogenen zoals rhodiola⁴, citroenmelisse⁵ en ashwagandha⁶ kunnen helpen bij het reguleren van de stress-respons.

Orthomoleculaire ondersteuning van het estroboloom

Probiotica

- Lactobacillen verlagen de productie van bèta-glucuronidase⁷ en voorkomen hiermee de deconjugatie van geconjugiseerd oestrogeen.
- Probiotica verbeteren de darmwand en helpen ontstekingen te remmen.⁸⁻¹¹

Prebiotica

- Fermenteerbare vezels zorgen voor de groei van een gezond microbioom en helpen intestinale inflammatie te verminderen.¹¹
- Prebiotische vezels remmen bèta-glucuronidase vormende bacteriën.¹²
- Langzaam fermenteerbare vezels zoals psyllium, larix, acacia en guar gom vezels helpen een opgeblazen gevoel en gasvorming te verminderen.

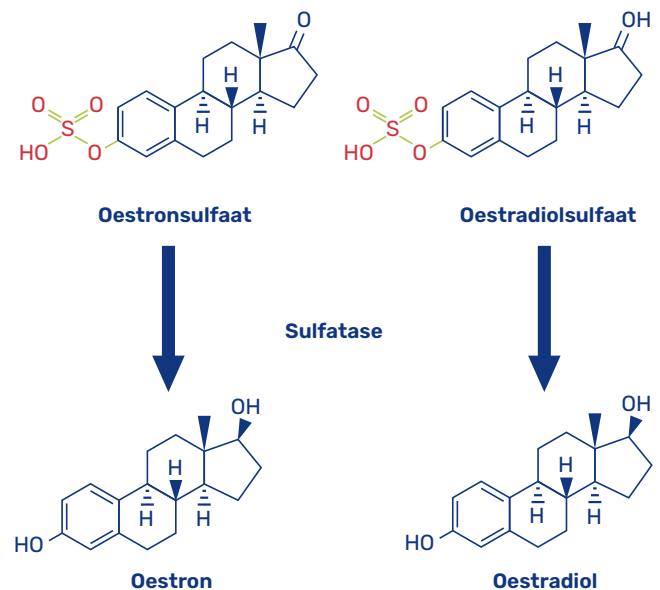
Glutamine

- Draagt bij aan de groei van een gezond microbioom.¹³
- Balanceert het intestinale immuunsysteem en remt intestinale inflammatie.¹⁴
- Vermindert hyperpermeabiliteit.¹⁵⁻¹⁷

- Moduleert de productie van secretair immunoglobuline A (sIgA).^{16,18,19} sIgA zorgt voor de barrierefunctie van de darm, ondersteunt de homeostase van het immuunsysteem en beschermt tegen pathogene infecties.^{20,21}
- De cofactoren magnesium, mangaan, vitamine B6 en taurine ondersteunen de lichaamseigen aanmaak van glutamine uit glutamaat.²²

Quercetine

- Remt sulfatase.²³ Sulfatase koppelt aan zwavel geconjugerd oestrogeen los waardoor het vrije oestrogeen heropgenomen kan worden (zie figuur 2).
- Versterkt tight junctions en vermindert hyperpermeabiliteit.²⁴



Figuur 2. Deconjugatie van oestrogenen onder invloed van sulfatase.

Omega-3 vetzuren

- Een tekort aan omega-3 vetzuren is gerelateerd aan een dysbiose en inflammatie.²⁵ Suppletie met omega-3 vetzuren kan helpen het microbioom te verbeteren en ontsteking te remmen.

Curcumine

- Beschermst tegen intestinale hyperpermeabiliteit en remt inflammatie.²⁶
- Remt aromatase.²⁷ Aromatase zet testosteron om in oestrogeen, wat kan leiden tot oestrogeendominantie.

Bromelaïne

- Gunstig voor de darmgezondheid via anti-inflammatoire, immuun-modulerende, prebiotische en probiotische effecten.²⁸

Aanvullende ondersteuning bij oestrogeendominantie

Naast ondersteuning van het estroboloom kan ondersteuning van de detoxificatie en de hormoonproductie helpen bij het verminderen van klachten die gerelateerd zijn aan oestrogeendominantie.

Detoxificatie

Oestrogeen en oestrogeenmetabolieten worden via 2 fasen in de lever afgebroken en gebonden (geconjugeerd), waarna ze uitgescheiden worden via de gal en ontlasting (zie figuur 3). Het ondersteunen van fase 1 en fase 2 van de leverontgifting kan helpen bij het afbreken en uitscheiden van overtollig oestrogeen.

Fase 1

In de 1e fase van de leverontgifting worden, onder invloed van Cytochroom P450-enzymen (CYP enzymen), oestrogenen afgebroken tot oestrogeenmetabolieten. Voor deze enzymatische reacties zijn B-vitamines belangrijk.

B-vitamines

- Vitamines uit het B-complex zijn betrokken bij de cytochroom P-450 enzymreacties.²⁹

Fase 2

Oestrogeenmetabolieten uit fase 1 worden in de 2e fase gebonden (geconjugeerd) aan glucuronzuur of zwavel en worden vervolgens uitgescheiden via de gal.

Alfa-liponzuur

- Activeert de 2e fase in de leverontgifting.³⁰

Aminozuren

- De zwavelhoudende aminozuren cysteïne, taurine en methionine zijn belangrijk in de detoxificatie³¹ en de sulfaatconjugatie van oestrogenen.³²

Anti-oxidatieve bescherming

Naast de 2 fasen in de leverontgifting wordt de detoxificatie ondersteund door antioxidanten en antioxidantenzymen, waaronder glutathion, superoxide dismutase en catalase. Deze antioxidanten en antioxidantenzymen beschermen de lever tegen grote hoeveelheden oxidatieve stoffen die vrijkomen tijdens de detoxificatie.

Aminozuren

- De aminozuren glycine, cysteïne en glutaminezuur worden omgezet naar glutathion,³³ wat een belangrijke antioxidantfunctie in de lever heeft.

Antioxidanten

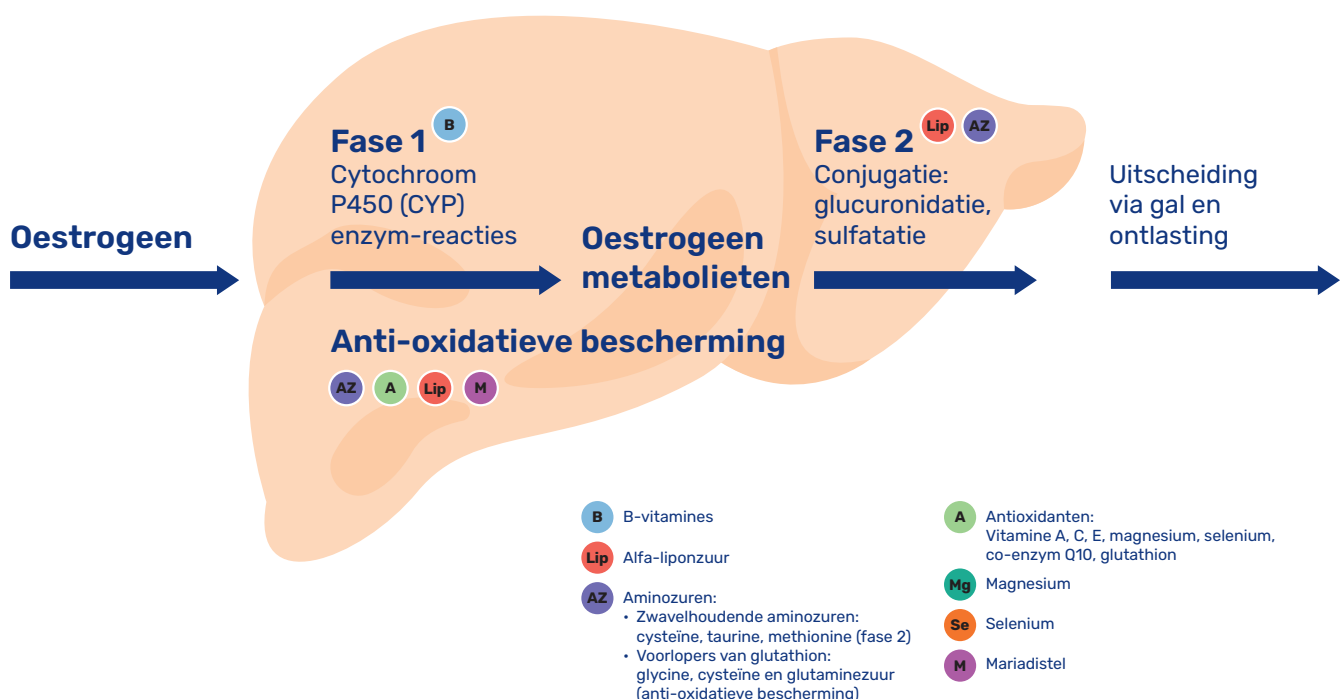
- Vitamine A, C, E, alfa-liponzuur, co-enzym Q10 en glutathion zijn belangrijke antioxidanten die de lever beschermen tegen oxidatieve schade.^{30,34}

Mineralen: magnesium, selenium

- Magnesium en selenium ondersteunen de productie van glutathion.³⁵

Mariadistel

- Beschermt de lever bij detoxificatieprocessen.³⁶
- Mariadistel verhoogt de activiteit van fase 2-enzymen in de lever.³⁷



Figuur 3. Afbraak van oestrogeen en ondersteunende nutriënten in de leverdetoxificatie.

Ondersteuning hormoonaanmaak

Een tekort aan vitaminen en mineralen die betrokken zijn bij de aanmaak van hormonen kan leiden tot een hormonale disbalans. Belangrijke nutriënten voor de aanmaak van hormonen zijn magnesium, zink, calcium, vitamine B2, B6, B12, foliumzuur en vitamine D.³⁸⁻⁴⁰

Het gebruik van de anticonceptiepil kan leiden tot een tekort aan B-vitamines, vitamine C, E, magnesium, selenium en zink.⁴¹ Deze vitaminen en mineralen spelen een belangrijke rol in de aanmaak van hormonen, in de antioxidant werking en in de werking van het immuunsysteem.

Fyto-oestrogenen

Een van de gunstige werkingsmechanismen van fyto-oestrogenen zoals vitex agnus castus, salvia en genisteïne, is het bezetten van de oestrogeen-receptor. Hierdoor ontstaat er een milde oestrogeen werking. Sterker werkende oestrogenen vanuit de bloedsomloop kunnen hierdoor niet meer aan de receptoren binden. Via dit mechanisme kunnen fyto-oestrogenen helpen bij het verminderen van klachten die veroorzaakt worden door oestrogeendominantie.⁴² Vitex agnus castus heeft daarnaast de unieke eigenschap dat het kan helpen bij het verhogen van progesteron en via dit mechanisme de verhouding ten opzichte van oestrogeen kan verbeteren.⁴³



Interactieoverzicht

Nutriënt	Interacties en contra-indicaties
Alfa-liponzuur	Bij het gebruik van chemotherapie, bloedverdünnende medicatie, schildkliermedicijnen en bloedglucoseverlagende medicijnen is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Antioxidanten: vitamine C, E, selenium	Bij het gebruik van hoge doseringen vitamine C in combinatie met chemotherapie is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Bij het gebruik van statines en HIV-proteaseremmers is het raadzaam om de effecten van medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Bij het gebruik van hoge doseringen vitamine E en/of selenium in combinatie met medicijnen is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts.
Aminozuren: leucine, isoleucine, valine, cysteine, glutaminezuur, glycine, taurine, methionine	Het gebruik van hoge doseringen vertakte keten aminozuren (leucine, isoleucine en valine) in combinatie met levodopa (Parkinson medicijn) wordt afgeraden. Bij het gebruik van vertakte keten aminozuren met diabetes medicatie is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Bij het gebruik van cysteine met diabetes medicatie is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Bij het gebruik van glycine met clozapine (medicatie bij schizofrenie) is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Bij het gebruik van taurine met bloeddrukverlagende medicijnen en/of lithium is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Het gebruik van aminozuren tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Ashwagandha	Bij het gebruik van kalmeringsmiddelen (o.a. benzodiazepinen en antipsychotica), immuunonderdrukkers en schildklierhormonen is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
B-vitamines: vitamine B2, B6, B12, foliumzuur	Bij het gebruik van anti-epileptica met hoge doseringen vitamine B6 (vanaf 200 mg per dag) is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Bij het gebruik van vitamine B12 in combinatie met chlooramfenicol (antibioticum) is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Van vitamine B2 zijn geen interacties bekend. Bij het gebruik van hoge doseringen foliumzuur in combinatie met chemotherapie, anti-epileptica en parasitaire middelen, is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts.
Bromelaïne	Gebruik bij bloedverdünnende medicatie wordt afgeraden. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Citroenmelisse	Bij het gebruik van kalmeringsmiddelen is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Curcumine	Bij het gebruik van medicijnen is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Genisteïne	Bij het gebruik van medicijnen is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Glutamine	Bij het gebruik van anti-epileptica is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.

Magnesium	Gebruik magnesium 2 uur vóór of 4 uur na inname van medicijnen. Bij het gebruik van kaliumsparende diuretica is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts.
Omega-3 vetzuren	Bij het gebruik van hoge doseringen omega-3 vetzuren (meer dan 5 gram) in combinatie met bloedverdunners is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts.
Prebiotica	Prebiotische vezels kunnen de opname van sommige geneesmiddelen beïnvloeden. Bij het gebruik van medicijnen is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts.
Probiotica	Geen interacties bekend.
Quercetine	Bij het gebruik van medicijnen is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts.
Resveratrol	Bij het gebruik van medicijnen is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts.
Rhodiola	Bij het gebruik van kalmeringsmiddelen (alle psychofarmaca) is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Salvia	Bij het gebruik van medicijnen is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Vitamine D	Bij het gebruik van thiazide diuretica is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren.
Vitex agnus castus	Bij het gebruik van orale anticonceptie middelen, dopamine agonisten en dopamine antagonisten, en oestrogenen is het raadzaam om de te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Zink	Gebruik zink 2 uur vóór of 4 uur na inname van medicijnen. Bij het gebruik van cisplatine (cytostaticum) is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts.

Referenties

- Chen KLA, et al (2018). Long-Term Administration of Conjugated Estrogen and Bazedoxifene Decreased Murine Fecal α -Glucuronidase Activity Without Impacting Overall Microbiome Community. *Sci Rep*. May 25;8(1):8166.
- Barnard, N. D., et al. (2023). Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Frontiers in nutrition*, 10, 1089891.
- Kyrou, I., & Tsigos, C. (2008). Chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction. *Hormones (Athens, Greece)*, 7(4), 287–293.
- Olsson, E. M. et al. (2009). A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta medica*, 75(2), 105–112.
- Dimpfel, W. et al. (2004). Effects of lozenge containing lavender oil, extracts from hops, lemon balm and oat on electrical brain activity of volunteers. *European journal of medical research*, 9(9), 423–431.
- Bos. (2015). De wonderlijke kracht van Ashwagandha. *Voedingswaarde*, 42–45.
- Kwa M, et al. 2016. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. Apr 22;108(8):djw029.
- Hepburn. Probiotic supplement consumption alters cytokine production from peripheral blood mononuclear cells: a preliminary study using healthy individuals. *Beneficial Microbes*. 4 4 2013, pp. 313–17.
- Kelly. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*. 9 2015, p. 392.
- Ait-Belgnaoui. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2014, pp. 510–520.
- Marasco G, et al. 2020. Probiotics, Prebiotics and Other Dietary Supplements for Gut Microbiota Modulation in Celiac Disease Patients. *Nutrients*. Sep 2;12(9):2674.
- Arenahalli Ningegowda et al. 2012. In vitro fermentation of prebiotics by *Lactobacillus plantarum* CFR 2194: Selectivity, viability and effect of metabolites on α -glucuronidase activity *World J Microbiol Biotechnol* 28, 901–908.
- Perna S, et al. (2019). The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. Oct 22;20(20):5232.
- Coëffier. Modulation effect of glutamine on IL-1 β -induced cytokine production by human gut. *Clinical nutrition*. 22 4 2003, pp. 407–4013.
- Farré. Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*. 4 12 2020, p. 1185.
- Rapin. Possible links between intestinal permeability and food processing: A potential therapeutic niche for glutamine. *Clinics*. 6 2010, pp. 635–643.
- Rao. Role of Glutamine in Protection of Intestinal Epithelial Tight Junctions. *J Epithel Biol Pharmacol*. 15 2012, pp. 47–54.
- Zuhl, et al. 2015 The effects of acute oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and heat shock protein expression in peripheral blood mononuclear cells. *Cell stress & chaperones*. 20 1, pp. 85–93.
- Wu, et al. 2016. Glutamine promotes intestinal IgA secretion through intestinal microbiota and IL-13. *Molecular nutrition & food research*. 7, pp. 1637–1648.
- Wells, et al. 2017. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *American journal of physiology, gastrointestinal and liver physiology*. 3, pp. G171–G193.
- Mantis et al. 2011. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal immunology*. 6 4, pp. 603–611.
- SOE Brochure Intestinale hyperpermeabiliteit bij het Prikkelbare Darmsyndroom. 2024
- Otake et al. (2000). Quercetin and resveratrol potentially reduce estrogen sulfotransferase activity in normal human mammary epithelial cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 73(5), 265–270
- Suzuki et al. (2011). Role of flavonoids in intestinal tight junction regulation. *The Journal of nutritional biochemistry*, 22(5), 401–408.
- Costantini. (2017) Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 7 Dec, p. 2645.
- Ghosh, S. et al. (2018). Curcumin-mediated regulation of intestinal barrier function: The mechanism underlying its beneficial effects. *Tissue barriers*, 6(1), e1425085.
- Shah, V., et al. (2022). In silico docking and ADME study of deketene curcumin derivatives (DKC) as an aromatase inhibitor or antagonist to the estrogen-alpha positive receptor (Er +): potent application of breast cancer. *Structural chemistry*, 33(2), 571–600.
- González TM, et al. (2022) Bromelain and its therapeutic applications in the human gastrointestinal system: a scoping review. *Rev Salud Publica Nutr*.;21(2):39–49.
- Shumiantseva, V. V., et al. (2011). The influence of vitamin B group on monooxygenase activity of cytochrome P450 3A4: pharmacokinetics and electro analysis of catalytic properties. *Biomeditsinskaia khimiia*, 57(3), 343–354.
- Tripathi AK, et al (2023). Molecular and Therapeutic Insights of Alpha-Lipoic Acid as a Potential Molecule for Disease Prevention. *Rev Bras Farmacogn*. 33(2):272–287.
- Colovic, M. B., et al. (2018). Sulphur-containing Amino Acids: Protective Role Against Free Radicals and Heavy Metals. *Current medicinal chemistry*, 25(3), 324–335.
- Secky L, et al. (2013). The sulfatase pathway for estrogen formation: targets for the treatment and diagnosis of hormone-associated tumors. *J Drug Deliv*.957605.
- S.C. Gad. Glutathione. Editor(s): Philip Wexler, *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, Academic Press, 2014, Page 751, ISBN 9780123864550. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00850-2>.
- Hurtado-Carneiro V et al. (2021) Preventing Oxidative Stress in the Liver: An Opportunity for GLP-1 and/or PASK. *Antioxidants (Basel)*. Dec 20;10(12):2028.
- Hodges RE, Minich DM. Modulation of Metabolic Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: A Scientific Review with Clinical Application. *J Nutr Metab*. 2015;2015:760689.
- Siem (2017). *Silybum Marianum*. Orthofyto, apr 2017.
- Calani. (2012) Absorption and metabolism of milk thistle flavanolignans in humans. *Phytomedicine* Dec 15;20: 40–46.
- Kim, K., et al. (2020). Dietary Intakes of Vitamin B-2 (Riboflavin), Vitamin B-6, and Vitamin B-12 and Ovarian Cycle Function among Premenopausal Women. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 120(5), 885–892.
- Menichini, D., & Facchinetti, F. (2020). Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 36(1), 1–5.
- Maktabi, M., et al. (2018). Magnesium-Zinc-Calcium-Vitamin D Co-supplementation Improves Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biological trace element research*, 182(1), 21–28.
- Palmer, M., et al. (2013). Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *European review for medical and pharmacological sciences*, 17(13), 1804–1813.
- Li, J., et al. (2023). Estrogen receptor-mediated health benefits of phytochemicals: a review. *Food & function*, 14(24), 10681–10699.
- van Die, M. D., Burger, H. G., Teede, H. J., & Bone, K. M. (2013). *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta medica*, 79(7), 562–575.