



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Insuficiencia ovárica primaria asociada al gen
FMR1: una revisión sistemática**

**Primary ovarian failure associated with the
FMR1 gene: a systematic review**

Alumna:

*Damare Plácido Moreira de Souza
damares.placido@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Tutor:

*José Postorivo Nauman
jose.postorivonauman@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Insuficiencia ovárica primaria asociada al gen FMR1: una revisión sistemática

Primary ovarian failure associated with the FMR1 gene: a systematic review

Autores: Plácido Moreira de Souza Damares, Postorivo Nauman J

Resumen

Introducción: La insuficiencia ovárica primaria (POI) se define como la aparición de eventos asociados a la menopausia antes de los 40 años. Su etiología es desconocida, pero se ha identificado la presencia de algunas alteraciones genéticas asociadas al cromosoma X vinculadas en ese proceso. Uno de los genes estudiados, es el FMR1 contiene un segmento de ADN llamado CGG, y sus repeticiones excesivas se han asociado a la POI.

Objetivos: El estudio tiene por objetivo averiguar una posible relación entre la mutación del gen FMR1 y el surgimiento de la POI. **Material y métodos:** Con la estrategia de búsqueda aplicada, se identificaron 129 artículos publicados en plataformas digitales, de los cuales 16 fueron utilizados para la elaboración de este trabajo.

Resultados: Las características de cada estudio se describen en la Tabla 1 mientras que las distribuciones de los alelos intermedios y de premutación se describen en la Tabla 2. **Conclusión:** Todavía sigue siendo difícil interpretar la asociación entre la función de la longitud de repetición CGG y la gravedad de la POI. Se necesita investigación adicional para aclarar la relación entre la expansión del CGG repetida y el riesgo de POI idiopática.

Palabras Clave: Insuficiencia ovárica primaria (POI); Mutación del gen FMR1; Menopausia precoz; Infertilidad; Disfunción ovárica.

Abstract

Background: Primary Ovarian Insufficiency (POI) occurs when the effects of menopause appear before the age of 40. Its etiology is unknown but the presence of some genetic alterations associated with the X chromosome has been identified. One of the genes studied, the FMR1 contains a segment of DNA called CGG, and its excessive repeats have been associated with POI. **Materials and methods:** the research strategy identified 129 articles published on digital platforms, of which 16 were used in the preparation of this paper. **Results:** The characteristics of each study are described in Table 1 while the distributions of the intermediate and premutation alleles are described in Table 2. **Conclusion:** It is still difficult to interpret the association between the function of CGG repeat length and the severity of POI, thus requiring further research to clarify the relationship between repeated CGG expansion and the risk of idiopathic POI.

Keywords: Primary ovarian insufficiency (POI); FMR1 gene mutation; Early menopause; Infertility; Ovarian dysfunction.

INTRODUCCIÓN

La capacidad reproductiva de una mujer depende principalmente de dos factores, el número de folículos presentes en el ovario durante la edad reproductiva y la calidad de los ovocitos en estos folículos. Este número de folículos en las mujeres están determinados genéticamente antes del nacimiento, y es lo que se denomina reserva folicular ovárica. Es sabido que solamente unos cientos de estos folículos completan su desarrollo, mientras que la mayor parte de ellos se atresia durante el reclutamiento. (2) (4)

La menopausia es una etapa de la vida femenina que se define cuando una mujer no tiene un período menstrual espontáneo durante 12 meses seguidos. De esta manera su diagnóstico es considerado retrospectivo. (3) (4) La menopausia involucra variedad de síntomas como vasomotores, sequedad vaginal, disminución de la libido, insomnio, fatiga y dolor en las articulaciones. (4) Estos síntomas comunes comienzan durante la transición perimenopáusica a una edad media de 47 años o de 4 a 6 años antes de que ocurra la menopausia. (4) La menopausia definitiva ocurre aproximadamente a los 50,7 años y oscila entre los 48 y los 54 años. La clasificación basada en la edad de aparición es la siguiente: menopausia temprana (entre los 40 y los 44 años), menopausia tardía (después de los 55 años), y falla ovárica prematura o menopausia precoz (antes de los 40 años). (2)

En el agotamiento de la reserva ovárica está implicado un aumento paralelo de las hormonas LH y FSH. Durante ese proceso de menopausia se produce también un descenso en la concentración de la hormona antimülleriana (AMH), por disminución del pool de folículos antrales que ocurre paralela a la del pool de folículos primordiales, y de estrógeno y progesterona por agotamiento folicular. (1) (5) (6)

La insuficiencia ovárica primaria (POI), o también llamada de menopausia precoz, es descrita como una disfunción ovárica caracterizada por la aparición de ciclos menstruales irregulares además de la aparición de niveles altos de hormonas gonadotróficas, o sea, puede ser definida como una amenorrea secundaria que se presenta en mujeres antes de los 40 años. Es una causa rara pero importante de infertilidad causada por alteraciones ováricas. (1) (5)

La prevalencia de la POI está en torno de 1 a 2% de la población femenina. Aunque la mayoría de los casos tienen una etiología desconocida y, se cree

que pueden ser multifactoriales. Son varios los mecanismos planteados por la ciencia dentro de los que están incluidos una reducción del número de ovocitos o reserva ovárica, atresia folicular acelerada y alteraciones en el reclutamiento folicular o maduración. (1) (10) Anomalías cromosómicas, alteraciones genéticas, y alteraciones en el sistema autoinmune están relacionadas al desarrollo de la POI. Con menor importancia, también se han relacionado con ello defectos metabólicos. (1) (5) Es importante resaltar que de las afecciones predominantes ocupa el primer lugar el síndrome de los ovarios poliquísticos que afecta al 5 - 10% de las mujeres en edad fértil. Además de causar infertilidad, la POI está asociada a múltiples riesgos para la salud, incluyendo síntomas molestos de la menopausia, disminución de la densidad ósea y mayor riesgo de fracturas, progresión temprana de enfermedades cardiovasculares. También pueden ser observados impactos psicológicos que pueden generar alteraciones como: depresión, ansiedad, entre otros. (2) (4) (6) Algunos autores atribuyen al hipoestrogenismo determinados tipos de trastornos neurovegetativos. (14)

Dentro de los trastornos clasificados como anomalías cromosómicas o mutaciones genéticas pueden encontrarse cambios numéricos y estructurales en el cromosoma X. Dentro de las anomalías genéticas causadas por cambios en esos cromosomas sexuales están asociados los genes FMR1 (Fragile X mental retardation 1). (7) (12) (22) (27) (30)

Los FMR1 son genes humanos que codifican para una proteína llamada "proteína de retraso mental frágil" normalmente hallada en el cerebro, y esencial para el desarrollo cognitivo normal y la función reproductiva en las mujeres. Como ya fue descrito, el gen FMR1 está localizado en el cromosoma X y contiene un segmento de ADN llamado CGG (Citosina, Guanina, Guanina) trinucleótido. (26) (36) En la mayoría de las personas, el segmento CGG está repetido en el gen aproximadamente de 5 a 44 veces. Una sobreexpresión del segmento CGG en el gen FMR1 está asociado con deficiencia a la función cognitiva y reproductiva. Si una persona tiene de 45 a 54 repeticiones se considera la "zona gris" de riesgo, de 55 a 200 repeticiones se conoce como premutación y con más de 200 repeticiones está considerado una mutación plena de FMR1. (15) (16) (17) (19) (21) (29)

Alelos intermedios y prematuros de este gen se han relacionado ampliamente con el desarrollo de POI.

En los últimos años se han realizado importantes avances en la identificación y caracterización de fenotipos asociados con premutación y POI. Por esta razón, la investigación con premutaciones representa un camino hacia una mejor comprensión del funcionamiento del gen FMR1. (8) (13) (14) (23) (25) (34)

Este trabajo tiene como propuesta realizar una revisión sistemática a respecto de la insuficiencia ovárica primaria asociada a las mutaciones del gen FMR1 en mujeres que no sean portadoras de otros tipos de síndromes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de Búsqueda Bibliográfica

Todos los estudios relevantes publicados hasta enero de 2020 fueron colectados desde las bases electrónicas de búsqueda Cochrane Library, SciELO, PubMed y LILACS, que incluían artículos relevantes para los temas de insuficiencia ovárica primaria y la sobreexpresión del segmento CGG en el gen FMR1, sin restricción de idioma, utilizando la siguiente estrategia de búsqueda MeSH: ("FMR1" OR "fragile X mental retardation I protein") AND ("POF" OR "premature ovarian failure" OR "POI" "primary ovarian insufficiency" OR "POR" OR "poor ovarian response" OR "early menopause") NOT ("hormonal treatment").

Las referencias de estos estudios también fueron analizadas para identificar otros estudios de publicaciones originales.

Un diagrama de selección de artículos relevantes para esta revisión sistemática fue realizado y está descripto en la sección de resultados.

Diseño del Estudio

Este estudio se configura como una revisión sistemática de la literatura, un proceso de revisión de un estudio secundario a través de estudios primarios. Para la metodología fueron utilizados artículos que buscaban identificar los estudios que se han correlacionado con la pregunta "PIO" de investigación ¿Cuáles son las relaciones entre las mutaciones del gen FMR1 y el desarrollo de insuficiencia ovárica primaria (POI) en mujeres no portadoras de otros síndromes genéticos?

Los títulos de todos los artículos encontrados en la base de datos fueron examinados, y se excluyeron los estudios sin resultados sobre la relación entre la duración de la repetición CGG y la POI. También se

examinaron los resúmenes de los artículos relevantes que investigaban la relación entre la expansión de la repetición del CGG y el riesgo de la POI.

Los artículos elegibles traían información cuantitativa sobre el riesgo estimado de la longitud de repetición CGG en el gen FMR1 para la POI idiopático.

Los diseños de estudios seleccionados fueron: Metaanálisis; Revisión Sistemática; Revisión Sistemática con Metaanálisis; Estudios de Cohorte Retrospectivos; Estudios de Cohorte Prospectivos; Estudios de Casos y Controles.

Población

La población de los estudios utilizados para esa revisión sistemática está formada por pacientes adultas, con edad entre 18 y 40 años y portadoras de mutaciones en el gen FMR1.

Criterios de Inclusión

Se incluyeron estudios que combinen específicamente mutaciones del gen FMR1 y POI en mujeres con edad entre 18 y 40 años, independientemente de su origen étnico, y sin enfermedades genéticas.

Criterios de Exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: estudios que aún conteniendo datos relacionados a pacientes portadoras de POI asociado a las mutaciones del gen FMR1, se haya identificado alguna otra alteración genética; la población estudiada no era para la longitud de repetición CGG en el gen FMR1 y la POI idiopático; artículos de revisión; estudios en animales; informes de casos o informes no publicados; informes que no contienen datos satisfactorios; publicaciones duplicadas.

Recolección de los Datos

Los siguientes datos se extrajeron de los estudios elegibles: el nombre del primer autor, año de publicación, país de publicación, etnia, tipo de diseño del estudio, metodología, y tamaño de la muestra de los grupos de casos y controles.

En ninguna de las pacientes de los estudios seleccionados para esa revisión sistemática fue evidenciado un cariotipo distinto al 46 XX.

Descripción operacional de las variables

Luego de una búsqueda exhaustiva de artículos científicos que tenían como base los temas asociados al estudio, fueron seleccionadas las

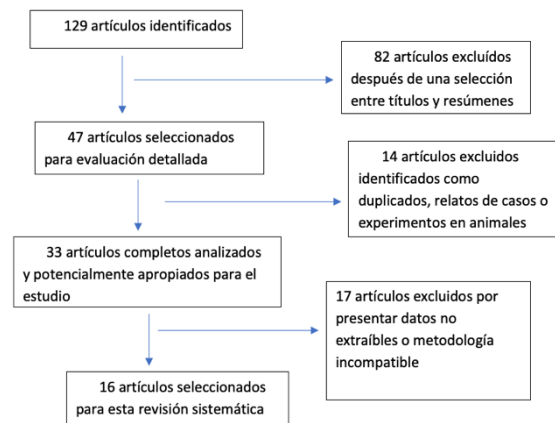
variables de mayor relevancia al estudio. Variables: sexo femenino; edad inferior a 40 años; paciente que no presentan otras comorbilidades; portadoras de insuficiencia ovárica primaria (POI); disfunción ovárica; menopausia; menopausia precoz; FMR1 gen; mutación del gen FMR1; secuencia repetida de CGG.

RESULTADOS

Selección de artículos

Con la estrategia de búsqueda aplicada, 129 artículos fueron identificados en la base de datos. Por medio de una selección entre títulos y resúmenes, 82 artículos fueron excluidos quedando 47 artículos para evaluación detallada. Se excluyeron 14 artículos identificados como duplicados, relatos de casos o experimentos en animales, y 17 artículos fueron excluidos por presentar datos no extraíbles, revisiones o con metodología incompatible. Por fin, 16 estudios fueron seleccionados para evaluar la asociación de la longitud de repetición CGG en el gen FMR1 con la POI.

Diagrama de flujo de los artículos relevantes para la revisión sistemática.



Las características detalladas de cada estudio se describen en la Tabla 1 mientras las distribuciones de los alelos intermedios y de premutación de los estudios se presentan en la Tabla 2.

Un total de 2664 casos y 8254 controles, presente en los 16 estudios seleccionados, fueron incluidos para la evaluación de la premutación y los alelos intermedios en pacientes con PO

Tabla 1- Características de los estudios incluidos

Autor	Año	Tipo de estudio	País	Etnia	Numero de pacientes (total)	Casos	Controles
Barasoain y col.	2013	estudio de casos y controles	País Vasco	no disponible	66	34	32
Bodega y col.	2006	estudios de casos y controles	Italia	no disponible	390	190	200
Bretherick y col.	2005	cohorte prospectivo	Canada	no disponible	235	53	182
Chatterjee y col.	2009	estudio de casos y controles	India	india	148	78	70
De Geyter y col.	2013	cohorte prospectivo	Suiza	caucásica	247	48	199
Espeche y col.	2017	estudio de casos y controles	Argentina	latinoamericana	217	133	84
Guo y col.	2014	estudio de cohorte	China	china	781	379	402
Ishizuka y col.	2011	cohorte retrospectivo	Japón	japonesa	226	128	98
Karimov y col.	2011	estudio de casos y controles	E.E.U.U	no disponible	1056	535	521
Lu y col.	2016	estudio de casos y controles	China	china	227	122	105
Murray y col.	2014	cohorte prospectivo	Inglaterra	europaea	2169	254	1915
Pastore y col.	2017	estudio de casos y controles	E.E.U.U.	multiétnico	932	129	803
Pastore y col.	2012	cohorte prospectivo	E.E.U.U.	multiétnico	223	62	161
Streuli y col.	2009	estudio de casos y controles	Suiza	no disponible	59	27	32
Voorhuis y col.	2014	estudios de casos y controles	Países Bajos	caucásica	3743	375	3368
Ye et al.	2014	estudio de casos y controles	China	china	199	117	82

Tabla 2- Recolección de datos pacientes

ARTÍCULO	CASOS			CONTROLES		
	INTERMEDIARIO (45 - 54)	PREMUTACIÓN (55-200)	TOTAL	INTERMEDIARIO (45 - 54)	PREMUTACIÓN (55 - 200)	TOTAL
Barasoain y col., 2013	1 (2.9%)	2 (5.9%)	34	0 (0.0%)	0 (0.0%)	32
Bodega y col., 2006	4 (2.1%)	19 (10.0%)	190	2 (1.0%)	0 (0.0%)	200
Bretherick y col., 2005	0 (0.0%)	2 (3.8%)	53	3 (1.7%)	1 (0.6%)	182
Chatterjee y col., 2009	1 (1.3%)	1 (1.3%)	78	1 (1.4%)	1 (1.4%)	70
De Geyter et al., 2013	0 (0.0%)	1 (2.1%)	48	4 (2.0%)	1 (0.5%)	199
Espeche y col., 2017	1 (0.8%)	0 (0.0%)	133	1 (1.2%)	1 (1.2%)	84
Guo y col., 2014	11 (2.9%)	2 (0.5%)	379	7 (1.7%)	0 (0.0%)	402
Ishizuka y col., 2011	1 (0.8%)	2 (1.6%)	128	1 (1.1%)	0 (0.0%)	98
Karimov y col., 2011	17 (3.2%)	7 (1.3%)	535	7 (1.3%)	1 (0.2%)	521
Lu y col., 2016	2 (1.6%)	1 (0.8%)	122	2 (1.9%)	0 (0.0%)	105
Murray y col., 2014	7 (2.8%)	5 (2.0%)	254	53 (2.8%)	7 (0.4%)	1915
Pastore y col., 2017	3 (2.3%)	1 (0.7%)	129	13 (1.6%)	1 (0.12%)	803
Pastore y col., 2012	1 (1.6%)	1 (1.6%)	62	3 (1.8%)	1 (0.6%)	161
Streuli y col., 2009	1 (3.7%)	2 (7.4%)	27	1 (3.1%)	0 (0.0%)	32
Voorhuis y col., 2014	10 (2.6%)	4 (1.0%)	375	123 (3.6%)	2 (0.05%)	3368
Ye et al., 2014	0 (0.0%)	1 (0.9%)	117	0 (0.0%)	0 (0.0%)	82

DISCUSIÓN

La asociación entre la longitud de repetición CGG en el gen *FMR1* y el riesgo de POI ha sido un tema de particular interés, pero los resultados de los estudios individuales fueron inconsistentes y, a veces, contradictorios, especialmente para la POI idiopática. En esta revisión sistemática, evaluamos la posible asociación entre la mutación del gen *FMR1* y el desarrollo de POI en mujeres no portadoras de otros síndromes, utilizando para eso, doce estudios. En un estudio realizado en Argentina (9) analizando la frecuencia entre el estado de mutación del *FMR1* y la POI en poblaciones latinoamericanas no fue encontrado un valor estadístico significativo para premutaciones, y en los análisis de los alelos intermedios utilizando rangos entre 35 a 54 y 41 a 58 repeticiones, respectivamente, encontraron distribución similar entre pacientes y controles.

Barasoain y col. en un estudio realizado en 2013, relata que la prevalencia de alelos intermedios no era estadísticamente más alta en pacientes portadoras de POI que en el grupo controle. Con respecto a los alelos de premutación, en el grupo de pacientes dos mujeres presentaron alelos de 56 y 65 repeticiones CGG, respectivamente, mientras que en el grupo control no se encontró alelos dentro del mismo rango. (37)

En 2005, un estudio de casos y controles realizado en E.E.U.U. reveló que la prevalencia de premutación en pacientes con POI aumentó significativamente en comparación con las mujeres control, y sugiere una asociación significativa entre la POI y las expansiones intermedias. Pero advierten que esta relación no es lineal. (20) En un otro estudio de cohorte prospectivo realizado en Canadá encontraron un aumento significativo en la frecuencia de expansiones intermedias con riesgo de

POI, considerando que el gen FMR1 juega un papel significativo en la ocurrencia de POI idiopática. (11) Actualmente, un estudio similar en la población china apoyó la noción de que estadísticamente, el número medio de repeticiones de CGG no difirió significativamente entre los casos y controles de POI. (8)

Para Bodega y col. (31) en un estudio realizado en 2006 fue encontrado una asociación significativa entre la premutación del gen FMR1 y la POI (rango 63 a 163 repeticiones) y un valor significativo de portadores de POI de expansiones intermedias (rango 41 a 58 repeticiones), donde los alelos intermedios estaban compuestos en su totalidad por repeticiones CGG. Los resultados obtenidos en este estudio refuerzan la correlación entre la expansión de FMR1 y la POI y sugieren que la manifestación de la disfunción ovárica podría estar influenciada tanto por el patrón de interrupción de la repetición CGG como por la inactivación de X.

Pastore y col. (35) encontró repetición CGG en el gen FMR1 para todos los grupos étnicos y raciales estudiados.

En Japón un estudio realizado por Ishizuka y col. en el año 2011 (32) indicó que el hecho de tener más 36 repeticiones CGG en el gen FMR1 fue significativamente mayor en pacientes con POI que en los controles. Concluyendo de esta manera en su estudio que más de 36 repeticiones CGG en el FMR1 podrían intensificar la etiología de la POI, al menos hasta el rango de premutación en las pacientes japonesas.

Sin embargo, en un estudio poblacional de individuos predominantemente europeos, Murray y col. (25) ha concluido que las premutaciones de FMR1 no son tan frecuentes en mujeres con insuficiencia ovárica como han sugerido estimaciones anteriores, pero aún representan una causa sustancial de insuficiencia ovárica primaria y menopausia precoz.

De Geyter y col. (33) en su estudio de cohorte prospectivo encontraron que ninguna de las categorías de expansiones de longitud de repetición CGG FMR1 era más prevalente en mujeres infértiles con POI que mujeres de control, y ni la longitud de repetición CGG se correlacionó con la gravedad de la insuficiencia ovárica primaria. En una revisión sobre FMR1 y la insuficiencia ovárica primaria realizada por Noto y col. apoyó el punto de vista de que el aumento del número de repeticiones de CGG puede desempeñar un papel en la etiopatogenia de

la POI y podría ser útil para identificar, aconsejar y tratar a las mujeres con la premutación de FMR1. (7) Para Mallolas y col. (18) los datos encontrados apoyan la hipótesis de que el gen FMR1 es uno de los genes asociados con la POI. El análisis de la expansión de CGG en el gen FMR1 puede estar justificado en mujeres con POI hasta que se determine el papel real de la premutación de FMR1. En un otro estudio realizado en los Países Bajos, Voorhuis y col. (24) no se encontró asociación entre las repeticiones CGG de longitud intermedia y la POI en comparación con los controles. Cuestionó también el papel de las longitudes de repetición CGG en el gen FMR1 de hasta 55 repeticiones en el proceso de envejecimiento ovárico. Además, reportó la posibilidad de haber un valor limitado en la evaluación del tamaño de repetición de FMR1 normal e intermedio en el diagnóstico de mujeres afectadas por la POI.

Chatterjee y col. (28) relata que los resultados del estudio realizado en mujeres indianas indicaron que las premutaciones de FMR1 son raras en casos esporádicos de la POI sin antecedentes familiares de síndrome de X frágil, y la expansión del tracto de repetición CGG a más de 30 repeticiones se asoció con las concentraciones séricas de FSH tanto en los casos de POI como en los controles.

En esta revisión sistemática, evaluamos la posible asociación entre las mutaciones del gen FMR1 y el desarrollo de POI en mujeres no portadoras de otros síndromes. Un total de 16 estudios fueron utilizados en la elaboración de esta revisión sistemática de textos.

En este estudio no encontramos datos suficientes para afirmar o no afirmar que haya correlación entre las mutaciones del gen FMR1 y la gravedad de la POI.

Con eso concluimos que no encontramos datos suficientes para afirmar o no afirmar que haya correlación entre las mutaciones del gen FMR1 y la gravedad de la POI, o sea, todavía sigue siendo difícil interpretar la asociación entre la función de la longitud de repetición CGG y la gravedad de la POI. Se necesita investigación adicional para aclarar la relación entre la expansión de CGG repetida y el riesgo de la POI idiopática.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Juárez R, Karina, Lara A, Ricardo, & García O, José. (2012). Insuficiencia ovárica prematura: una revisión. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 77(2), 148-153. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262012000200012>
2. Lund K. J. (2008). Menopause and the menopausal transition. *The Medical clinics of North America*, 92(5), 1253–xii. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.04.009>
3. Bacon J. L. (2017). The Menopausal Transition. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 44(2), 285–296. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.008>
4. Monteleone, P., Mascagni, G., Giannini, A., Genazzani, A. R., & Simoncini, T. (2018). Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(4), 199–215. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>
5. Jin, M., Yu, Y., & Huang, H. (2012). An update on primary ovarian insufficiency. *Science China. Life sciences*, 55(8), 677–686. <https://doi.org/10.1007/s11427-012-4355-2>
6. Sullivan, S. D., Sarrel, P. M., & Nelson, L. M. (2016). Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertility and sterility*, 106(7), 1588–1599. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.046>
7. Noto, V., Harrity, C., Walsh, D., & Marron, K. (2016). The impact of FMR1 gene mutations on human reproduction and development: a systematic review. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33(9), 1135–1147. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0765-6>
8. Lu, C. L., Li, R., Chen, X. N., Xu, Y. Y., Yan, L. Y., Yan, J., Zhang, Y. Y., Jin, H. Y., Zhang, W. X., Qiao, J., & Zhen, X. M. (2017). The 'normal' range of FMR1 triple CGG repeats may be associated with primary ovarian insufficiency in China. *Reproductive biomedicine online*, 34(2), 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.11.001>
9. Espeche, L. D., Chiauzzi, V., Ferder, I., Arrar, M., Solari, A. P., Bruque, C. D., Delea, M., Belli, S., Fernández, C. S., Buzzalino, N. D., Charreau, E. H., & Dain, L. B. (2017). Distribution of FMR1 and FMR2 Repeats in Argentinean Patients with Primary Ovarian Insufficiency. *Genes*, 8(8), 194. <https://doi.org/10.3390/genes8080194>
10. Vianna-Morgante, Angela M., Costa, Silvia S., Pavanello, Rita de C.M., Otto, P.A., & Mingroni-Netto, Regina C.. (1999). Premature ovarian failure (POF) in Brazilian fragile X carriers. *Genetics and Molecular Biology*, 22(4), 471-474. <https://doi.org/10.1590/S1415-47571999000400002>
11. Bretherick, K. L., Fluker, M. R., & Robinson, W. P. (2005). FMR1 repeat sizes in the gray zone and high end of the normal range are associated with premature ovarian failure. *Human genetics*, 117(4), 376–382. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1326-8>
12. Allingham-Hawkins, D. J., Babul-Hirji, R., Chitayat, D., Holden, J. J., Yang, K. T., Lee, C., Hudson, R., Gorwill, H., Nolin, S. L., Glicksman, A., Jenkins, E. C., Brown, W. T., Howard-Peebles, P. N., Becchi, C., Cummings, E., Fallon, L., Seitz, S., Black, S. H., Vianna-Morgante, A. M., Costa, S. S., ... Vieri, F. (1999). Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study—preliminary data. *American journal of medical genetics*, 83(4), 322–325.
13. Guo, T., Qin, Y., Jiao, X., Li, G., Simpson, J. L., & Chen, Z. J. (2014). FMR1 premutation is an uncommon explanation for premature ovarian failure in Han Chinese. *PloS one*, 9(7), e103316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103316>
14. Qin, Y., Jiao, X., Simpson, J. L., & Chen, Z. J. (2015). Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Human reproduction update*, 21(6), 787–808. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv036>
15. Yang, W., Fan, C., Chen, L., Cui, Z., Bai, Y., & Lan, F. (2016). Pathological Effects of the FMR1 CGG-Repeat Polymorphism (5-55 Repeat Numbers): Systematic Review and Meta-Analysis. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 239(1), 57–66. <https://doi.org/10.1620/tjem.239.57>
16. Huang, J., Zhang, W., Liu, Y., Liu, Y., Wang, J., & Jiang, H. (2019). Association between the FMR1 CGG repeat lengths and the severity of idiopathic primary ovarian insufficiency: a meta analysis. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47(1), 3116–3122. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1645153>
17. Barasoain, M., Barrenetxea, G., Huerta, I., Téllez, M., Criado, B., & Arrieta, I. (2016). Study of the Genetic Etiology of Primary Ovarian Insufficiency: FMR1. *Gene. Genes*, 7(12), 123. <https://doi.org/10.3390/genes7120123>

18. Mallolas, J., Duran, M., Sánchez, A., Jiménez, D., Castellví-Bel, S., Rifé, M., & Milà, M. (2001). Implications of the FMR1 gene in menopause: study of 147 Spanish women. *Menopause (New York, N.Y.)*, 8(2), 106–110. <https://doi.org/10.1097/00042192-200103000-00005>
19. Allen, E. G., He, W., Yadav-Shah, M., & Sherman, S. L. (2004). A study of the distributional characteristics of FMR1 transcript levels in 238 individuals. *Human genetics*, 114(5), 439–447. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1086-x>
20. Sullivan, A. K., Marcus, M., Epstein, M. P., Allen, E. G., Anido, A. E., Paquin, J. J., Yadav-Shah, M., & Sherman, S. L. (2005). Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. *Human reproduction (Oxford, England)*, 20(2), 402–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh635>
21. Streuli, I., Fraisse, T., Ibecheole, V., Moix, I., Morris, M. A., & de Ziegler, D. (2009). Intermediate and premutation FMR1 alleles in women with occult primary ovarian insufficiency. *Fertility and sterility*, 92(2), 464–470. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.007>
22. Karimov, C. B., Moragianni, V. A., Cronister, A., Srouji, S., Petrozza, J., Racowsky, C., Ginsburg, E., Thornton, K. L., & Welt, C. K. (2011). Increased frequency of occult fragile X-associated primary ovarian insufficiency in infertile women with evidence of impaired ovarian function. *Human reproduction (Oxford, England)*, 26(8), 2077–2083. <https://doi.org/10.1093/humrep/der168>
23. Pastore, L. M., & Johnson, J. (2014). The FMR1 gene, infertility, and reproductive decision-making: a review. *Frontiers in genetics*, 5, 195. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00195>
24. Voorhuis M, Onland-Moret NC, Janse F, Ploos van Amstel HK, Goverde AJ, Lambalk CB, Laven JS, van der Schouw YT, Broekmans FJ, Fauser BC. (2014) The significance of fragile X mental retardation gene 1 CGG repeat sizes in the normal and intermediate range in women with primary ovarian insufficiency. *Human reproduction* 29(7), 1585-93. doi: 10.1093/humrep/deu095.
25. Murray, A., Schoemaker, M. J., Bennett, C. E., Ennis, S., Macpherson, J. N., Jones, M., Morris, D. H., Orr, N., Ashworth, A., Jacobs, P. A., & Swerdlow, A. J. (2014). Population-based estimates of the prevalence of FMR1 expansion mutations in women with early menopause and primary ovarian insufficiency. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 16(1), 19–24. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.64>
26. Bennett, C. E., Conway, G. S., Macpherson, J. N., Jacobs, P. A., & Murray, A. (2010). Intermediate sized CGG repeats are not a common cause of idiopathic premature ovarian failure. *Human reproduction (Oxford, England)*, 25(5), 1335–1338. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq058>
27. Allen, E. G., Sullivan, A. K., Marcus, M., Small, C., Dominguez, C., Epstein, M. P., Charen, K., He, W., Taylor, K. C., & Sherman, S. L. (2007). Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1 premutation. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(8), 2142–2152. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem148>
28. Chatterjee, S., Maitra, A., Kadam, S., Patel, Z., Gokral, J., & Meherji, P. (2009). CGG repeat sizing in the FMR1 gene in Indian women with premature ovarian failure. *Reproductive biomedicine online*, 19(2), 281–286. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60086-7](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60086-7)
29. Gleicher, N., Weghofer, A., Oktay, K., & Barad, D. (2009). Relevance of triple CGG repeats in the FMR1 gene to ovarian reserve. *Reproductive biomedicine online*, 19(3), 385–390. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60173-3](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60173-3)
30. Conway, G. S., Payne, N. N., Webb, J., Murray, A., & Jacobs, P. A. (1998). Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(5), 1184–1187. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.5.1184>
31. Bodega, B., Bione, S., Dalprà, L., Toniolo, D., Ornaghi, F., Vegetti, W., Ginelli, E., & Marozzi, A. (2006). Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions in premature ovarian failure manifestation. *Human reproduction (Oxford, England)*, 21(4), 952–957. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei432>
32. Ishizuka, B., Okamoto, N., Hamada, N., Sugishita, Y., Saito, J., Takahashi, N., Ogata, T., & Itoh, M. T. (2011). Number of CGG repeats in the FMR1 gene of Japanese patients with primary ovarian insufficiency. *Fertility and sterility*, 96(5), 1170–1174. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.028>
33. De Geyter, C., M'Rabet, N., De Geyter, J., Zürcher, S., Moffat, R., Bösch, N., Zhang, H., & Heinimann, K. (2014). Similar prevalence of expanded CGG repeat lengths in the fragile X mental retardation I gene among infertile women and among women with proven fertility: a prospective study. *Genetics in medicine : official journal of the*

American College of Medical Genetics, 16(5), 374–378. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.146>

34. Ye, Y., Lan, X., Cong, J., Li, N., Wu, Y., Zhang, M., Liu, J., Cui, Y., Wu, B. L., An, Y., & Wu, J. (2014). Analysis of CGG repeats in FMR1 in Chinese women with idiopathic premature ovarian failure. *Reproductive biomedicine online*, 29(3), 382–387. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.05.004>

35. Pastore, L. M., Young, S. L., Manichaikul, A., Baker, V. L., Wang, X. Q., & Finkelstein, J. S. (2017). Distribution of the FMR1 gene in females by race/ethnicity: women with diminished ovarian reserve versus women with normal fertility (SWAN study). *Fertility and sterility*, 107(1), 205–211.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.032>

36. Pastore, L. M., Young, S. L., Baker, V. L., Karns, L. B., Williams, C. D., & Silverman, L. M. (2012). Elevated prevalence of 35-44 FMR1 trinucleotide repeats in women with diminished ovarian reserve. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 19(11), 1226–1231.

37. Barasoain, M., Barrenetxea, G., Huerta, I., Télez, M., Carrillo, A., Pérez, C., Criado, B., & Arrieta, I. (2013). Study of FMR1 gene association with ovarian dysfunction in a sample from the Basque Country. *Gene*, 521(1), 145–149. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.032>