



Genetic aspects of premature ovarian insufficiency

김 훈

서울대병원 산부인과

서 론

조기난소부전 (premature ovarian insufficiency, POI)는 40세 이전에 난소의 기능 상실, gonadotropin 상승, estrogen 저하 등의 임상적인 양상을 보이는 난소의 기능 이상으로 정의할 수 있는데, 일반적으로 4개월 이상의 무월경을 호소하는 여성에서 적어도 1달 이상 간격을 두고 측정된 FSH의 상승과 낮은 estrogen 농도를 보이는 경우 확진할 수 있다. POI의 유병율은 일반적으로 40세 이하 여성에서 1%에 달한다고 알려져 있으나 연령에 따라 다른 양상을 보여 20세 미만에서는 10,000명당 1명, 30세 이하에는 1,000명당 1명, 35세 즈음에는 250명당 1명, 40세에 100명당 1명으로 보고되고 있다.

POI의 주요한 기전은 난포의 감소와 난포 발달 자극 기전의 이상으로 생각되고 있는데, 이러한 이상을 초래하는 주된 원인으로는 자가면역질환, mumps 등의 감염성 질환, 항암 화학 요법, 방사선 치료 및 galactosemia 등의 대사성 질환이 있다. 그러나 대부분의 경우 etiology는 불분명하며 아마도 유전적 소인이 작용할 것으로 생각되고 있는데, 가족성으로 발병하는 경우들이 있어 유전적 원인의 가능성을 뒷받침한다. 유전적 이상으로 현재까지 보고된 사례들은 X염색체 또는 상염색체의 단일 유전자 이상이나 염색체 이상이며, X 염색체 이상은 유전적 이상의 13%를 차지하며, FMR1 premutation은 6%를 차지한다고 알려져 있다. 이외에도 여러 유전자들의 돌연변이 혹은 다형성이 관련이 있다고 보고된 바 있는데, 본 연재에서는 이에 대해 알아보하고자 한다.

1. Syndromic POI

1) 터너 증후군

X 염색체의 수적 이상 (터너 증후군, trisomy X)과 구조적 이상 (deletion, isochromosome, balanced translocation) 이 POI와 관련이 있는데, 가장 흔한 터너 증후군은 X 염색체 전체 혹은 일부의 소실의 결과

저신장과 불임을 흔한 주소로 내원하게 된다. 터너 증후군의 50%는 45,X를 보이지만 나머지의 경우 mosaicism이나 구조적 이상을 보이게 되며 이 경우에는 임상 증상이 덜하게 나타날 수 있는데, 일반적인 유병율은 2500명의 여아 출산에서 1명 정도 나타나는 것으로 알려져 있다. 45,X 염색체형을 갖는 경우 meiotic prophase의 초기에 oocyte의 소실이 나타나게 되어 gonadal dysgenesis와 일차성 무월경, FSH 상승 등을 보이게 된다. 45,X 염색체형에서 POI가 나타나게 되는 기전으로는 X-linked gene의 haploinsufficiency가 제시되고 있으며, 이는 정상적인 난소의 기능을 위해서는 2개의 copy가 필요하다는 개념이다. 그러나, mosaic karyotype 뿐만 아니라 45,X에서도 드물게 초경과 임신까지 이르는 경우도 증례 보고된 바 있는데, 이는 진단되지 않은 아주 소량의 mosaicism이 있기 때문인 것으로 판단된다. 또 balanced translocation이 있는 POI 여성에서의 분자유전학적 연구를 통해 난소 기능을 위한 중요한 부분이 발견되었는데 Xq13.3부터 Xq27에 이르는 부분으로 보고되었다. Xq22 부위에 위치한 DIAPH2 유전자의 경우 spermatogenesis와 oogenesis에 관여하는 것으로 알려져 있으며 POI 가족에서 발견된 바 있다.

2) Trisomy X

Trisomy X는 1000명당 1명이 발생하는 aneuploidy로 약 10%만이 진단된다고 알려져 있다. 47,XXX가 가장 흔한 염색체형이지만 약 10%에서는 mosaicism을 보이며, 45,X와의 mosaicism (45,X/47,XXX, 45,X/46,XX/47,XXX) 등을 보이기도 한다. 임상적인 양상으로는 epicanthal fold, hypertelorism 등을 보이나 대부분의 경우 의학적인 문제는 보이지 않는 경우가 많다. 사춘기 발달이나 이차 성징 등은 정상으로 나타날 수 있지만, trisomy X가 있는 환자에서 난소기능부전 혹은 자궁형성부전 등이 보고된 바 있다. POI는 19-40세에 주로 보고되었으나 trisomy X환자에서 얼마나 POI가 있는지는 아직 확실하지 않으며, POI 여성의 3%에서 trisomy X가 발견되었다는 보고가 있다.

2. Nonsyndromic POI: POI와 관련이 있다고 보고된 유전자들

1) Fragile X mental retardation 1 (FMR1)

FMR1 유전자는 Xq27.3 부위에 위치하며, X-linked mental retardation 인 fragile X syndrome의 원인으로 알려져 있다. FMR1 유전자의 5'-untranslated region의 CGG repeat가 200 repeats 이상인 경우 fragile X syndrome으로 나타난다고 알려져 있으며, 55-199 repeats 인 경우 (premutation) POI와 관련이 있다고 보고되었다. 일반적으로 premutation이 있는 경우 POI의 유병율은 16%이고, POI가 있는 여성에서 sporadic하게 발견된 경우 premutation은 0.8~7.5%에서 발견되고 가족성 POI의 경우 13%에서 발견된다. 흥미롭게도 repeat size와 POI의 위험도는 선형 관계를 보이지 않으며 79-99 repeats를 보이는 경우 가장 위험이 높은 것으로 알려져 있다. 한편, 40 repeats 이하의 정상과 permutation repeats 사이, 즉 41-54 repeats의 gray zone에서 POI risk가 증가하는지에 대해서는 아직 controversy가 있다. Premutation 환자에서 POI가 증가하는 이유는 FMR mRNA 생산이 증가하여 mRNA-binding protein을 고갈시켜 난포 발달에 필요한 다른 유전자의 발현에 영향을 주기 때문인 것으로 추측하고 있다. 또다른 가설로는 FMR protein은 다른 mRNA translation에 영향을 주기 때문에 FMRP의 축적으로 인해 난포 발달에 영향을 준다는 이론이 제기되고 있다. Repeat size와 POI의 위험도는 선형 관계를 보이지 않는 이유는

size가 증가하지만 translation은 효율적으로 일어나지 않기 때문인 것으로 알려져 있다.

이와 같은 이유로 인해 POI를 보이는 모든 여성에서 FMR1 premutation에 대한 screening은 필수적이다. 특히 spontaneous POI의 경우 임신 가능성이 최대 5%에 달하고, FMR1 premutation이 있는 경우 임신하였을 때 fragile X 증후군이 있는 아이를 출산할 가능성이 있으므로 검사를 고려하여야 한다.

2) Bone morphogenetic protein (BMP) 15

TGF- β superfamily에 속하는 여러 인자들이 난포에서 발현되며 성숙과 분화에 영향을 미친다고 알려져 있는데, 가장 널리 알려진 인자로는 growth differentiation factor (GDF), BMP, inhibin, activin, AMH 등이 있다. BMP15 유전자는 난소에서 기원하는 성숙 및 분화 인자로 난포의 성숙을 촉진하고 FSH에 대한 과립막세포의 민감도를 조절하며, 과립막세포의 apoptosis를 억제한다고 알려져 있다. BMP15는 Xp11.2 부분에 위치하며, 여러 POI cohort에서 BMP15 유전자의 mutation이 1.5~12%에서 발견되었다고 보고되었다. 처음 보고된 BMP15의 단일염기 다형성은 c.704A>G로 일차성 무월경을 보인 2명의 이탈리아 자매에서 처음 보고되었는데, 이 돌연변이는 BMP15 단백질의 변형을 초래하여 과립막세포에 대해 제대로 자극을 주지 못하여 POI가 발생하는 것으로 나타났다. 이후 유전자의 여러 부분에서 돌연변이들이 보고되었는데, 이들은 거의 대부분 아미노산이 바뀌게 되는 nonsynonymous mutation이었다.

BMP15 유전자와 관련된 연구들에서의 제한점은 대조군이 일반 인구집단을 대표하기 어려운 경우가 많고, 단일염기 다형성의 빈도가 낮다는 문제점이 있다. 또한 POI와는 반대 방향인 PCOS와의 관련성은 아직까지 입증된 바는 없다.

3) GDF9

GDF9은 BMP15과 높은 homology를 보이는데 주로 여러 개의 난자를 배란하는 중의 난포 발달에 더 밀접한 관련을 보인다. GDF9은 cumulus expansion을 자극하고 hyaluronan synthase 2, cyclooxygenase 2, STAR protein 등을 유도한다고 알려져 있다. GDF9 돌연변이는 POI 환자의 1~4%에서 발견된다고 보고되었다.

4) 한국인에서의 유전자 연구

- ① Inhibin은 FSH 합성의 negative modulator로 작용하며 inhibin- α (INHA) knockout mice는 활성화된 inhibin dimer의 생성 장애로 인해 FSH 상승, 불임 등의 증상 등이 나타나게 된다. 46,XX,t(2:15)(q32.3;q13.3) 환자에서 POI가 보고된 이후, INHA 유전자가 2q33-36에 위치하기 때문에 POI와의 관련성에 대해 연구가 시작되었으며, POI 여성에서 Inhibin 분비의 장애 역시 보고된 바 있다. Kim 등(2011)은 한국인 POI 여성을 대상으로 INHA 유전자의 -16C>T, -124A>G, 769G>A 다형성과 POI와의 관련성을 보고한바 있는데, -16C 대립유전자와 -124G 대립유전자가 POI 군에서 의미있게 적게 관찰되었고, 2 부위를 조합하였을 때 CG haplotype의 빈도 역시 적었다고 하여 INHA 유전자 다형성과 POI의 관련성을 시사하였다.
- ② Endothelial nitric oxide synthase (eNOS)는 NO를 생산하는 3가지 NOS 중의 하나로 난소의 혈관

에서 발현하며 생성된 NO는 난포 발달을 조절할 가능성이 있다. 2013년 Rah 등은 eNOS 유전자 다형성 중 가장 잘 알려진 -786T>C, 4a4b, 894G>T 다형성과 POI의 관련성에 대하여 조사하였는데, 이 연구에서는 -786T/894G haplotype 이 POI 군에서 1.58배 더 높게 관찰되었으며, TT haplotype 은 0.5배 적게 관찰되어, eNOS 유전자 다형성과 POI의 관련성에 관하여 보고하였으며 향후 기능적 연구 등의 후속 연구가 주목된다.

- ③ Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 유전자는 ovarian reserve의 감소와 난소 자극에 대한 반응의 감소, 체외수정시술시 생아 출산 가능성의 감소 등과의 관련성이 보고된 바 있는데, homocysteine 대사에 관여하며, homocysteine의 축적은 죽상경화증 혹은 혈전색전증의 위험인자로 알려져 있다. 677C>T 다형성과 한국인 POI의 관련성에 관한 연구에서는 CT + TT 유전자형을 갖는 여성에서 CC 유전자형에 비해 POI를 가질 가능성이 2.1배 증가한다고 보고한 바 있다.
- ④ Laminin gamma 1 (LAMC1) 유전자와 한국인 POI 관련성에 관한 연구에서는 LAMC1 유전자의 14개 유전자 다형성을 분석하였는데, monomorphic인 것으로 나타난 4개 다형성을 제외한 10개 다형성에 대하여 분석하였고, 이 중 9가지 다형성에서 dominant model에서 POI와 통계적으로 유의한 관련성을 보였고, 10개 다형성으로 구성된 haplotype 분석에서도 C-C-T-G-C-C-A-T-T-C haplotype에서 POI가 관찰될 가능성이 2.2배 증가하였다고 보고하였다.

결론

현재까지 POI와 관련이 있다고 알려진 인간의 유전자는 50여개 이상으로 과거에 idiopathic POI라고 알려진 환자의 20-25%는 유전자 이상이 있을 것으로 추측되고 있다. 그러나 POI를 일으키는 병리적인 mechanism에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 만약 유전적 이상이 발견되는 경우에는 가족 상담이 필요하며, 여성들의 경우 POI 위험이 증가할 가능성이 있다. 만약 POI가 예상된다면 발병하기 전에 임신 계획을 세울 수 있는데, 이는 여성의 임신이 점점 늦어지는 추세를 감안한다면 매우 중요한 부분이 될 수 있다. 현재까지의 여러 보고와 이환 빈도를 감안한다면 idiopathic POI를 호소하는 환자에서는 가장 흔한 유전적 이상인 X 염색체 이상과 FMR1 premutation에 관한 검사는 고려하는 것이 바람직하다.

Recommended reading

1. Allen EG, Sullivan AK, Marcus M, et al. Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1 premutation. *Human reproduction* 2007;22:2142-52.
2. Bennett CE, Conway GS, Macpherson JN, Jacobs PA, Murray A. Intermediate sized CGG repeats are not a common cause of idiopathic premature ovarian failure. *Human reproduction* 2010;25:1335-8.
3. Bharath R, Unnikrishnan AG, Thampy MV, et al. Turner syndrome and its variants. *Indian journal of pediatrics* 2010;77:193-5.
4. Bodega B, Bione S, Dalpra L, et al. Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions

- in premature ovarian failure manifestation. *Human reproduction* 2006;21:952-7.
5. Bretherick KL, Fluker MR, Robinson WP. FMR1 repeat sizes in the gray zone and high end of the normal range are associated with premature ovarian failure. *Human genetics* 2005;117:376-82.
 6. Chand AL, Ponnampalam AP, Harris SE, Winship IM, Shelling AN. Mutational analysis of BMP15 and GDF9 as candidate genes for premature ovarian failure. *Fertility and sterility* 2006;86:1009-12.
 7. Chang H, Brown CW, Matzuk MM. Genetic analysis of the mammalian transforming growth factor-beta superfamily. *Endocrine reviews* 2002;23:787-823.
 8. Conway GS, Hettiarachchi S, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutations in familial premature ovarian failure. *Lancet* 1995;346:309-10.
 9. Cools M, Rooman RP, Wauters J, Jacqemyn Y, Du Caju MV. A nonmosaic 45,X karyotype in a mother with Turner's syndrome and in her daughter. *Fertility and sterility* 2004;82:923-5.
 10. Cordts EB, Christofolini DM, Dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Archives of gynecology and obstetrics* 2011;283:635-43.
 11. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. *American journal of human genetics* 2004;75:106-11.
 12. Dixit H, Deendayal M, Singh L. Mutational analysis of the mature peptide region of inhibin genes in Indian women with ovarian failure. *Human reproduction* 2004;19:1760-4.
 13. Dixit H, Rao LK, Padmalatha V, et al. Mutational screening of the coding region of growth differentiation factor 9 gene in Indian women with ovarian failure. *Menopause* 2005;12:749-54.
 14. Dong J, Albertini DF, Nishimori K, Kumar TR, Lu N, Matzuk MM. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature* 1996;383:531-5.
 15. Dube JL, Wang P, Elvin J, Lyons KM, Celeste AJ, Matzuk MM. The bone morphogenetic protein 15 gene is X-linked and expressed in oocytes. *Molecular endocrinology* 1998;12:1809-17.
 16. Elvin JA, Clark AT, Wang P, Wolfman NM, Matzuk MM. Paracrine actions of growth differentiation factor-9 in the mammalian ovary. *Molecular endocrinology* 1999;13:1035-48.
 17. Fabre S, Pierre A, Mulsant P, et al. Regulation of ovulation rate in mammals: contribution of sheep genetic models. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2006;4:20.
 18. Fechner PY, Davenport ML, Qualy RL, et al. Differences in follicle-stimulating hormone secretion between 45,X monosomy Turner syndrome and 45,X/46,XX mosaicism are evident at an early age. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:4896-902.
 19. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Human reproduction update* 2005;11:391-410.
 20. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hormone research* 2007;68:196-202.
 21. Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertility and sterility* 2003;80:1052-4.
 22. Hanrahan JP, Gregan SM, Mulsant P, et al. Mutations in the genes for oocyte-derived growth factors GDF9 and BMP15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambridge and Belclare sheep (*Ovis aries*). *Biology of reproduction* 2004;70:900-9.

23. Hashimoto O, Moore RK, Shimasaki S. Posttranslational processing of mouse and human BMP-15: potential implication in the determination of ovulation quota. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102:5426-31.
24. Hergersberg M, Matsuo K, Gassmann M, et al. Tissue-specific expression of a FMR1/beta-galactosidase fusion gene in transgenic mice. *Human molecular genetics* 1995;4:359-66.
25. Hussein TS, Froiland DA, Amato F, Thompson JG, Gilchrist RB. Oocytes prevent cumulus cell apoptosis by maintaining a morphogenic paracrine gradient of bone morphogenetic proteins. *Journal of cell science* 2005;118:5257-68.
26. Hussein TS, Thompson JG, Gilchrist RB. Oocyte-secreted factors enhance oocyte developmental competence. *Developmental biology* 2006;296:514-21.
27. Jin P, Warren ST. Understanding the molecular basis of fragile X syndrome. *Human molecular genetics* 2000;9:901-8.
28. Kim H, Chun S, Gu BS, Ku SY, Kim SH, Kim JG. Relationship between inhibin-alpha gene polymorphisms and premature ovarian failure in Korean women. *Menopause* 2011;18:1232-6.
29. Kovanci E, Rohozinski J, Simpson JL, Heard MJ, Bishop CE, Carson SA. Growth differentiating factor-9 mutations may be associated with premature ovarian failure. *Fertility and sterility* 2007;87:143-6.
30. Laissue P, Christin-Maitre S, Touraine P, et al. Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2006;154:739-44.
31. Layman LC. Editorial: BMP15--the first true ovarian determinant gene on the X-chromosome? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:1673-6.
32. Loesch DZ, Bui QM, Huggins RM, Mitchell RJ, Hagerman RJ, Tassone F. Transcript levels of the intermediate size or grey zone fragile X mental retardation 1 alleles are raised, and correlate with the number of CGG repeats. *Journal of medical genetics* 2007;44:200-4.
33. McNatty KP, Moore LG, Hudson NL, et al. The oocyte and its role in regulating ovulation rate: a new paradigm in reproductive biology. *Reproduction* 2004;128:379-86.
34. Montgomery GW, Zhao ZZ, Marsh AJ, et al. A deletion mutation in GDF9 in sisters with spontaneous DZ twins. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2004;7:548-55.
35. Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Human genetics* 1995;95:607-29.
36. Oostra BA, Willemsen R. A fragile balance: FMR1 expression levels. *Human molecular genetics* 2003;12 Spec No 2:R249-57.
37. Palmer JS, Zhao ZZ, Hoekstra C, et al. Novel variants in growth differentiation factor 9 in mothers of dizygotic twins. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:4713-6.
38. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997;82:1810-3.
39. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure. *Journal of*

molecular endocrinology 2010;45:257-79.

40. Persani L, Rossetti R, Cacciatori C, Bonomi M. Primary Ovarian Insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *Journal of autoimmunity* 2009;33:35-41.
41. Pyun JA, Cha DH, Kwack K. LAMC1 gene is associated with premature ovarian failure. *Maturitas* 2012;71:402-6.
42. Rah H, Jeon YJ, Choi Y, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C>T) and thymidylate synthase (TSER and TS 1494del6) polymorphisms with premature ovarian failure in Korean women. *Menopause* 2012;19:1260-6.
43. Rah H, Jeon YJ, Lee WS, et al. Association of nitric oxide synthase gene polymorphisms (-786T>C, 4a4b, 894G>T) with primary ovarian insufficiency in Korean women. *Maturitas* 2013;74:160-5.
44. Reynaud K, Cortvrindt R, Verlinde F, De Schepper J, Bourgain C, Smitz J. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype. *Fertility and sterility* 2004;81:1112-9.
45. Rife M, Badenas C, Quinto L, et al. Analysis of CGG variation through 642 meioses in Fragile X families. *Molecular human reproduction* 2004;10:773-6.
46. Rizzolio F, Bione S, Sala C, et al. Chromosomal rearrangements in Xq and premature ovarian failure: mapping of 25 new cases and review of the literature. *Human reproduction* 2006;21:1477-83.
47. Rizzolio F, Pramparo T, Sala C, et al. Epigenetic analysis of the critical region I for premature ovarian failure: demonstration of a highly heterochromatic domain on the long arm of the mammalian X chromosome. *Journal of medical genetics* 2009;46:585-92.
48. Rossetti R, Di Pasquale E, Marozzi A, et al. BMP15 mutations associated with primary ovarian insufficiency cause a defective production of bioactive protein. *Human mutation* 2009;30:804-10.
49. Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Annales d'endocrinologie* 2003;64:87-92.
50. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *American journal of medical genetics* 2000;97:189-94.
51. Shimasaki S, Moore RK, Otsuka F, Erickson GF. The bone morphogenetic protein system in mammalian reproduction. *Endocrine reviews* 2004;25:72-101.
52. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *American journal of medical genetics* 1999;89:186-200.
53. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *The New England journal of medicine* 2004;351:1227-38.
54. Takebayashi K, Takakura K, Wang H, Kimura F, Kasahara K, Noda Y. Mutation analysis of the growth differentiation factor-9 and -9B genes in patients with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 2000;74:976-9.
55. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet journal of rare diseases* 2010;5:8.
56. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *American journal of human genetics* 2000;66:6-15.
57. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. *Human genetics* 1990;85:455-61.
58. Timmreck LS, Reindollar RH. Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstetrics and gynecology*

- clinics of North America 2003;30:287-302.
59. Tiotiu D, Alvaro Mercadal B, Imbert R, et al. Variants of the BMP15 gene in a cohort of patients with premature ovarian failure. *Human reproduction* 2010;25:1581-7.
 60. Toniolo D. X-linked premature ovarian failure: a complex disease. *Current opinion in genetics & development* 2006;16:293-300.
 61. van Dooren MF, Bertoli-Avellab AM, Oldenburg RA. Premature ovarian failure and gene polymorphisms. *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2009;21:313-7.
 62. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Human reproduction update* 1999;5:483-92.
 62. Villanueva AL, Rebar RW. Triple-X syndrome and premature ovarian failure. *Obstetrics and gynecology* 1983;62:70s-3s.
 64. Vilodre LC, Moretto M, Kohek MB, Spritzer PM. [Premature ovarian failure: present aspects]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2007;51:920-9.
 65. Wang B, Wen Q, Ni F, et al. Analyses of growth differentiation factor 9 (GDF9) and bone morphogenetic protein 15 (BMP15) mutation in Chinese women with premature ovarian failure. *Clinical endocrinology* 2010;72:135-6.
 66. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clinical endocrinology* 2008;68:499-509.
 67. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertility and sterility* 2007;87:456-65.
 68. Yan C, Wang P, DeMayo J, et al. Synergistic roles of bone morphogenetic protein 15 and growth differentiation factor 9 in ovarian function. *Molecular endocrinology* 2001;15:854-66.
 69. Zhao H, Qin Y, Kovanci E, Simpson JL, Chen ZJ, Rajkovic A. Analyses of GDF9 mutation in 100 Chinese women with premature ovarian failure. *Fertility and sterility* 2007;88:1474-6.
 70. Zinn AR. The X chromosome and the ovary. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2001;8:S34-6.
 71. Zinn AR, Ross JL. Turner syndrome and haploinsufficiency. *Current opinion in genetics & development* 1998;8:322-7.