



دانشگاه علوم پزشکی

و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده پزشکی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک انسانی

عنوان

مقایسه سطح بیان hsa-miR-25, hsa-miR-483-5p و hsa-miR-323-3p موجود در گردش

خون زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک و زنان سالم

توسط

ضحا سالخورده

استاد راهنما

دکتر نصراله صالح گوهری

اساتید مشاور

دکتر ربابه حسینی سادات | دکتر مهدی محسن زاده

سال تحصیلی (مهر ۱۴۰۰)

شماره پایان نامه: (۵۹۶)



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Medicine

In Partial Fulfillment of the Requirements of the Degree of MSc

Title :

Comparison of the expression of circulating hsa-miR-483-5p, hsa-miR-323-3p and hsa-miR-25 in women with polycystic ovary syndrome and healthy women

By :

Zoha Salkhordeh

Supervisors :

1- Dr. Nasrollah Saleh-Gohari

Advisors :

1- Dr. Robabe Hosseinisadat| 2- Dr. Mehdi Mohsenzadeh

Thesis No : (596)

Date : (Sep, 2021)

چکیده

مقدمه و اهداف: سندروم تخمدان پلی کیستیک یا PCOS شایع ترین اختلال غدد درون ریز میان زنان است که با شیوع ۶-۲۰ درصد، یکی از دلایل اصلی ناباروری، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می باشد. توسعه روش های تشخیصی دقیق، اختصاصی باعث می شود مداخلات درمانی بهتر و مفید تر واقع شود. miRNA ها، RNA های کوچک تنظیمی و غیر کد کننده هستند و با اتصال مکملی ناقص به ناحیه ترجمه نشدنی 3' و 5'، در mRNA های هدف، موجب تنظیم بیان ژن می شوند. اندازه گیری miRNA های در گردش در سندروم تخمدان پلی کیستیک یکی از این روش های تشخیصی غیر تهاجمی محسوب می شود. ما در این طرح با بررسی و مقایسه میزان miR-25, miR-483-5p و miR-323-3p در پلاسمای خون زنان مبتلا و زنان سالم قصد داریم نقش آن ها را به عنوان یک عامل تشخیصی جدید بررسی کنیم.

روش ها: خون محیطی از ۲۵ زن مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک و ۲۵ زن سالم پس از تشخیص توسط متخصص زنان جمع آوری شد. با استفاده از کیت های اختصاصی، RNA از پلازما استخراج، cDNA سنتز و qRT-PCR با استفاده از پرایمر های مختص هر miRNA انجام شد. ضمناً miR-103 به عنوان ژن رفرنس انتخاب گردید.

نتایج: بر اساس نتایج به دست آمده نشان داده شد که بیان miR-483-5P و miR-323-3P به طور مشخصی در زنان مبتلا به PCOS نسبت به زنان سالم کمتر است. اما نتایج بررسی سطح بیان miR-25 نشان داد که دارای الگوی افزایش بیان در زنان PCOS با مقاومت به انسولین نسبت به زنان سالم است در حالی که هیچ تغییر سطح بیانی بین زنان PCOS بدون مقاومت به انسولین نسبت به زنان سالم دیده نشد. همچنین نشان داده شد که بین سطح بیان miR-25 با HOMO-IR همبستگی مثبت و معناداری وجود دارد.

بحث: نشان داده شد که بیان miR-483-5P و miR-323-3P به طور مشخصی در زنان مبتلا به PCOS

نسبت به زنان سالم کاهش می یابند، در حالی که miR-25 به طور مشخصی در زنان PCOS با مقاومت به

انسولین نسبت به زنان سالم افزایش بیان می یابد و با HOMO-IR همبستگی مثبت و معناداری دارد.

کلمات کلیدی: سندروم تخمدان پلی کیستیک، miRNA ها، hsa-miR-483-5P، hsa-miR-323-3P،

hsa-miR-25

Abstract

Introduction and Objectives: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most heterogeneous and multifactorial endocrine disorders. Emerging evidence suggests an increasing role for miRNAs as potential new disease biomarkers in PCOS. Deregulated expression of miRNAs in PCOS condition may be significantly implicated in the pathogenesis of PCOS. This study aimed to investigate the relative expression of hsa-miR-483-3p, hsa-miR-323-5p and hsa-miR-25 in serum of PCOS patients.

Methods: Subjects were divided into PCOS (n = 25) and control (n = 25) groups. serum was isolated and stored. We used the Real-time PCR (RT-PCR) to identify and validate the expression of serum miRNAs in PCOS patients and normal control. Correlation of miRNAs' expression level with clinical features and biochemical markers were appraised by statistical analysis.

Results: Our results showed that relative expression of Both miRNA-483-5p and miRNA-323-3p were significantly decreased relative to the control group, but miR-25 was significantly up-regulated in PCOS with IR, although no PCOS-specific difference was observed. In PCOS groups there was no correlation of either miRNA-483-5P or miRNA-323 with biochemical markers. Moreover, it is found that the higher expression of miR-25 in PCOS/IR was related to HOMO-IR.

Discussion: These results indicate that circulating miR-483-5p, miR-323-3p and miR-25 are differentially expressed in PCOS patients and the data suggest that the expression of miR-25

relates to PCOS and IR. miR-483-p, miR-323-3p and miR-25 may represent a novel diagnostic biomarker for PCOS.

Keywords: PCOS, hsa-miR-483-3p, hsa-miR-323-5p, hsa-miR-25

فهرست مندرجات

صفحه	عنوان
ط	فهرست جداول
ی	فهرست تصاویر یا نمودارها
ل	فهرست ضمايم و پیوست ها
م	فهرست کوتاه نوشت ها
	چکیده

فصل اول: مقدمه و اهداف

۲	۱-۱- مقدمه
۲	۱-۲- بیان مسئله و اهمیت موضوع
۸	۱-۳- اهداف اختصاصی یا ویژه طرح
۸	۱-۴- اهداف کاربردی طرح
۸	۱-۵- فرضیات یا سؤالات پژوهش

فصل دوم: بررسی متون

۱۱	۲-۱- تعریف سندروم تخمدان پلی کیستیک
۱۱	۲-۲- علائم و تشخیص
۱۱	۲-۲-۱- علائم بالینی
۱۲	۲-۲-۲- تشخیص
۱۴	۲-۳- مدیریت و درمان
۱۵	۲-۴- سندروم تخمدان پلی کیستیک و سلامت عمومی
۱۵	۲-۴-۱- شیوع
۱۶	۲-۴-۲- عوامل خطر

- ۱۶-۲-۴-۲-۱- فاکتورهای خطر ژنتیکی.....
- ۱۷-۲-۴-۲-۲- فاکتورهای خطر محیطی.....
- ۱۸-۲-۴-۳- عواقب بلند مدت و کوتاه مدت سندروم تخمدان پلی کیستیک.....
- ۱۸-۲-۴-۳-۱- سندروم تخمدان پلی کیستیک و عوارض بارداری.....
- ۱۹-۲-۴-۳-۲- سندروم تخمدان پلی کیستیک و ابتلا به عفونت تنفسی کرونا ویروس ۲۰۱۹.....
- ۲۰-۲-۴-۳-۲-۱- فاکتور های خطر مشترک ابتلا به کاردیو متابولیک در سندروم تخمدان پلی کیستیک و ابتلا شدید به COVID-19.....
- ۲۱-۲-۴-۳-۳- سندروم تخمدان پلی کیستیک و عوارض مربوط به دیابت نوع دو.....
- ۲۱-۲-۴-۳-۴- سندروم تخمدان پلی کیستیک و عوارض بیماری های قلبی و عروقی.....
- ۲۲-۲-۵- پاتوفیزیولوژی سندروم تخمدان پلی کیستیک.....
- ۲۴-۲-۵-۱- افزایش آندروژن و سندروم تخمدان پلی کیستیک.....
- ۲۴-۲-۵-۲- چاقی و اختلالات متابولیکی مرتبط با سندروم تخمدان پلی کیستیک.....
- ۲۵-۲-۶- طبقه بندی سندروم تخمدان پلی کیستیک.....
- ۲۶-۲-۶-۱- فنوتیپ A و B سندروم تخمدان پلی کیستیک.....
- ۲۷-۲-۶-۲- فنوتیپ C سندروم تخمدان پلی کیستیک.....
- ۲۷-۲-۶-۳- فنوتیپ D سندروم تخمدان پلی کیستیک.....
- ۲۸-۲-۷- ژنتیک و سندروم تخمدان پلی کیستیک.....
- ۲۹-۲-۷-۱- ژن های درگیر در سندروم تخمدان پلی کیستیک.....
- ۲۹-۲-۷-۱-۱- ژن های دخیل در استروئیدوژنز تخمدان و غده فوق کلیه.....
- ۳۱-۲-۷-۱-۲- ژن های دخیل در تاثیرگزاری هورمون های استروئید.....
- ۳۱-۲-۷-۱-۳- ژن های دخیل در عملکرد و تنظیم گنادوتروپین.....
- ۳۲-۲-۷-۱-۴- ژن های دخیل در عملکرد و ترشح انسولین.....
- ۳۳-۲-۷-۱-۵- سایر ژن ها.....
- ۳۴-۲-۷-۲- اپی ژنتیک و سندروم تخمدان پلی کیستیک.....
- ۳۵-۲-۸- بیومارکر ها.....
- ۳۶-۲-۸-۱- ویژگی یک بیومارکر ایده آل.....

- ۲-۸-۲- انواع بیومارکرها در سندروم تخمدان پلی کیستیک ۳۶
- ۲-۸-۲-۱- ارزیابی از نظر ظاهر ۳۶
- ۲-۸-۲-۱-۱- فولیکول های تخمدان ۳۶
- ۲-۸-۲-۱-۲- اندازه تخمدان و استروما ۳۷
- ۲-۸-۲-۲- ارزیابی بیوشیمیایی ۳۷
- ۲-۸-۲-۲-۱- ارزیابی فولیکول ها / کیست ها ۳۷
- ۲-۸-۲-۲-۲- ارزیابی افزایش میزان آندروژن ۳۸
- ۲-۸-۲-۲-۳- ارزیابی اختلال عملکرد متابولیک ۳۹
- ۲-۸-۲-۲-۴- حذف سایر بیماری های هم پوشان با PCOS ۳۹
- ۲-۸-۲-۲-۵- آزمایشات ضروری و کافی ۴۰
- ۲-۹- میکرو آر ان ای (miRNA) ۴۱
- ۲-۹-۱- تعریف ، تاریخچه و نام گذاری ۴۱
- ۲-۹-۲- نحوه سنتز ۴۳
- ۲-۹-۳- دسته بندی miRNA ها ۴۵
- ۲-۹-۳-۱- موقعیت کروموزومی ۴۵
- ۲-۹-۳-۲- درجه همپوشانی در منطقه سید (seed) ۴۵
- ۲-۹-۳-۳- درجه همپوشانی در توالی Pre-miRNA ۴۶
- ۲-۹-۴- عملکرد ۴۶
- ۲-۹-۵- کاربردها ۴۷
- ۲-۹-۵-۱- نقش بیومارکری miRNA در سندروم تخمدان پلی کیستیک ۴۷
- ۲-۹-۵-۱-۱- miRNA ها به عنوان یک نشانگر زیستی بالینی بالقوه برای PCOS ۴۷
- ۲-۹-۵-۱-۱-۱- miRNA ها و اختلال عملکرد تخمدان در PCOS ۴۷
- ۲-۹-۵-۱-۱-۲- miRNA ها و مایع فولیکولی (FF) در PCOS ۴۸
- ۲-۹-۵-۱-۱-۳- miRNA ها و باروری در PCOS ۴۸
- ۲-۹-۵-۱-۱-۴- miRNA ها و استروئیدوزنز در PCOS ۴۹
- ۲-۹-۵-۱-۲- miRNA ها و پیامدهای متابولیکی PCOS ۴۹

۴۹	۱-۲-۵-۹-۲-miRNAها و مقاومت به انسولین در PCOS
۴۹	۱-۲-۵-۹-۲-miRNAها و اختلالات چربی در PCOS
۵۰	۲-۹-۶-روش های شناسایی
۵۰	۱-۲-۹-۶-روش های مبتنی بر دورگه سازی
۵۰	۲-۲-۹-۶-روش های مبتنی بر تعیین توالی
۵۱	۳-۲-۹-۶-روش های مبتنی بر تکثیر
۵۱	۱-۳-۲-۹-۶-اصول تکنیکی RT-qPCR
۵۷	۲-۳-۲-۹-۶-بررسی بیان miRNA به وسیله تکنیک RT-qPCR
۵۷	۱-۲-۳-۲-۹-۶-پرایمرهای ساقه- حلقه (Stem-loop)
۵۹	۲-۲-۳-۲-۹-۶-افزودن دم پلی A (Poly A tail)

فصل سوم: مواد و روش ها

۶۲	۱-۳-مواد مورد نیاز
۶۳	۲-۳-دستگاه های مورد استفاده
۶۳	۳-۳-نوع مطالعه
۶۳	۴-۳-جامعه مورد مطالعه
۶۴	۵-۳-روش اجرای طرح
۶۴	۱-۳-۵-جمع آوری نمونه
۶۴	۲-۳-۵-آماده سازی نمونه
۶۴	۳-۳-۵-استخراج RNA
۶۶	۴-۳-۵-سنجش غلظت و کمیت RNA استخراج شده
۶۷	۵-۳-۵-توالی پرایمر فروارد miRNAهای مورد استفاده در مطالعه
۶۷	۶-۳-۵-سنتز cDNA
۶۹	۷-۳-۵-انجام real-time PCR به همراه منحنی ذوب
۷۱	۶-۳-روش تجزیه و تحلیل داده ها
۷۲	۷-۳-ملاحظات اخلاقی

۷۲..... ۳-۸- مکان و زمان انجام طرح

۷۲..... ۳-۹- مشکلات و محدودیت ها

فصل چهارم: یافته ها

۷۴..... ۴-۱- مقدمه

۷۴..... ۴-۲- نتایج حاصل از کمیّت RNA استخراج شده

۷۴..... ۴-۳- نتایج تست آماری t-test برای مقایسه ویژگی های بالینی بیماران و افراد سالم

۷۵..... ۴-۴- نتایج حاصل از real time PCR

۷۵..... ۴-۴-۱- نتایج منحنی ذوب (Melting curve)

۷۶..... ۴-۴-۲- نمودارهای Amplification Plot حاصل از Real-Time PCR

۷۶..... ۴-۵- نتایج آنالیز داده های Real-Time PCR

۷۶..... ۴-۵-۳- نتایج آنالیز بیان ژن

۴-۵-۳- بررسی ارتباط بین میزان بیان hsa-miR-25, hsa-miR-483-5p و hsa-miR-323-3p و مارکر های بیوشیمیایی

۷۹..... و علائم بالینی

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۸۲..... ۵-۱- hsa-miR-25

۸۵..... ۵-۲- hsa-miR-483-5p

۸۷..... ۵-۳- hsa-miR-323-3p

۸۹..... ۵-۴- نقاط ضعف و مشکلات پژوهش

۸۹..... ۵-۵- نقاط قوت پژوهش

۹۰..... ۵-۶- پیشنهاد برای پژوهش های آتی

۹۲..... منابع

۱۱۷..... پیوست ها

عنوان مقاله ثبت شده از پایان نامه ۱۲۴

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۶۲	جدول ۳-۱: مواد مورد استفاده.
۶۳	جدول ۳-۲: دستگاه های مورد استفاده.
۶۷	جدول ۳-۳: توالی پرایمر مورد استفاده در این پژوهش.
۶۸	جدول ۳-۴: ترکیب و مقدار حجم مواد مورد نیاز برای واکنش سنتز cDNA (حجم به میکرولیتر).
۶۸	جدول ۳-۵: برنامه دمایی و زمان مورد نیاز جهت انجام واکنش پلی آدنیلایسیون.
۶۸	جدول ۳-۶: مقادیر مواد مورد استفاده برای سنتز cDNA.
۶۹	جدول ۳-۷: مقادیر و مواد لازم نیاز جهت سنتز miRNA cDNA.
۶۹	جدول ۳-۸: برنامه دمایی و زمان مورد نیاز جهت سنتز miRNA cDNA.
۷۰	جدول ۳-۹: ترکیب و مقدار مواد لازم برای واکنش real time PCR.
۷۱	جدول ۳-۱۰: برنامه دمایی و زمان مورد نیاز برای هر مرحله جهت انجام واکنش real-time PCR.
۷۵	جدول ۴-۱: ویژگی های بالینی و بیوشیمیایی بیماران و افراد سالم و نتایج t-test.
۷۷	جدول ۴-۲: مقادیر Fold change مربوط به ژن های hsa-miR-25 و hsa-miR-323-3p, hsa-miR-483-5p در دو گروه PCOS و کنترل سالم.
۷۹	جدول ۴-۳: بررسی ارتباط بین میزان بیان ژن hsa-miR-25 و مارکر های بیوشیمیایی در زنان مبتلا به PCOS.
۷۹	جدول ۴-۴: بررسی ارتباط بین میزان بیان ژن hsa-miR-483-5p و مارکر های بیوشیمیایی در زنان مبتلا به PCOS.
۸۰	جدول ۴-۵: بررسی ارتباط بین میزان بیان ژن hsa-miR-323-3p و مارکر های بیوشیمیایی در زنان مبتلا به PCOS.

فهرست تصاویر یا نمودارها

عنوان	صفحه
تصویر ۱-۲: علائم بالینی سندروم تخمدان پلی کیستیک.	۱۲
تصویر ۲-۲: معیار های تشخیص سندروم تخمدان پلی کیستیک از سال ۱۹۹۰.	۱۳
تصویر ۲-۳: رویکرد های متفاوت درمان سندروم تخمدان پلی کیستیک.	۱۵
تصویر ۲-۴: شیوع (%) سندروم تخمدان پلی کیستیک با استفاده از معیارهای تشخیصی مختلف.	۱۶
تصویر ۲-۵: تاثیر فاکتورهای محیطی و سندروم تخمدان پلی کیستیک.	۱۷
تصویر ۲-۶: مکانیسم افزایش عفونت COVID-19 و شدیدتر شدن نتایج بالینی در افراد مبتلا به PCOS.	۲۰
تصویر ۲-۷: فاکتور های خطر مشترک در ابتلا به COVID-19 و سندروم تخمدان پلی کیستیک.	۲۰
تصویر ۲-۸: پاتوفیزیولوژی سندروم تخمدان پلی کیستیک.	۲۳
تصویر ۲-۹: طبقه بندی سندروم تخمدان پلی کیستیک.	۲۶
تصویر ۲-۱۰: ژن های درگیر در سندروم تخمدان پلی کیستیک.	۲۹
تصویر ۲-۱۱: نقش ژن های CYP در سنتز هورمون های استروئیدی.	۳۰
تصویر ۲-۱۲: مراحل تعیین و اندازه گیری بیومارکرها.	۳۶
تصویر ۲-۱۳: خصوصیات یک بیومارکر ایده آل.	۳۶
تصویر ۲-۱۴: ساختار تخمدان و رشد فولیکول ها در سندرم تخمدان پلی کیستیک و ظاهر مشخص کیست تخمدان توسط سونوگرافی.	۳۷
تصویر ۲-۱۵: الگوریتم تشخیصی PCOS و سایر بیماری های هم پوشان.	۴۰
تصویر ۲-۱۶: بیوسنتز miRNA.	۴۵
تصویر ۲-۱۷: عملکرد miRNA.	۴۶
تصویر ۲-۱۸: بیان miRNAها در اندام های مختلف و رابطه متقابل آنها در تنظیم رشد فولیکولی، بلوغ فولیکولی، استروئیدوژنز، متابولیسم گلوکز، مقاومت به انسولین، چربی زایی و متابولیسم لیپیدها.	۵۰

- تصویر ۱۹-۲: سه نوع پرایمر استفاده شده در سنتز Cdna ۵۲
- تصویر ۲۰-۲: اساس روش TaqMan ۵۳
- تصویر ۲۱-۲: اساس روش SYBR Green ۵۴
- تصویر ۲۲-۲: نمودار مربوط به مراحل اصلی RT-qPCR ۵۶
- تصویر ۲۳-۲: منحنی ذوب ۵۷
- تصویر ۲۴-۲: ساخت cDNA از مولکول miRNA با روش پرایمرهای ساقه - حلقه و سپس انجام RT-qPCR به روش TaqMan ۵۹
- تصویر ۲۵-۲: ساخت cDNA از مولکول miRNA با روش افزودن دم پلی A و سپس انجام RT-qPCR به روش SYBR green ۶۰
- نمودار ۱ - ۴: منحنی ذوب ژن ۷۶
- نمودار ۲ - ۴: نمودار تکثیر ۷۶
- نمودار ۳ - ۴: بیان نسبی ژن hsa-miR-25 در PCOS در مقایسه با زنان سالم ۷۷
- نمودار ۴ - ۴: بیان نسبی ژن hsa-miR-483-5p در PCOS در مقایسه با زنان سالم ۷۸
- نمودار ۵ - ۴: بیان نسبی ژن hsa-miR-323-3p در PCOS در مقایسه با زنان سالم ۷۸

فهرست ضمائم و پیوست ها

صفحه	عنوان
۱۱۸.....	پیوست شماره ۱: فرم پیشینه افراد شرکت کننده در طرح
۱۲۰.....	پیوست شماره ۲: فرم رضایت نامه
۱۲۲.....	پیوست شماره ۳: فرم MSDS کلروفرم
۱۲۳.....	پیوست شماره ۳: فرم MSDS گوانیدینیوم تیوسیانات

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human reproduction*. 2010;25(2):544-51.
2. McGowan MP. Polycystic ovary syndrome: a common endocrine disorder and risk factor for vascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011;13(4):289-301.
3. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3067-73.
4. Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome. *Medical Clinics*. 2015;99(1):221-35.
5. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(4):1626-32.
6. Lauritsen M, Bentzen J, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen L, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Human reproduction*. 2014;29(4):791-801.
7. Boyle J, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome: an update. *Australian family physician*. 2012;41(10):752-6.
8. Group REASPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction*. 2004;19(1):41-7.
9. Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza P. National Institutes of Health Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. NIH EbMW Reports. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2012; 1: 1-14. Executive summary Available at: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>. 2019:1-14.
10. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia*. 2009;13(2):90.
11. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2012;27(5):1327-31.

12. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-18.
13. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome : an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human reproduction update*. 2016;22(6):687-708.
14. Jalilian A, Kiani F, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Khodae Z, Akbari M. Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated complications in Iranian women : A meta-analysis. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2015;13(10):591.
15. Bellver J, Rodríguez-Tabernero L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2018;35(1):25-39.
16. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) : the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*. 2016;37(5):467-520.
17. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC medicine*. 2010;8(1):1-10.
18. Hardy T, Norman RJ. *Genetics of Polycystic Ovary Syndrome*. *Human Reproductive and Prenatal Genetics* : Elsevier; 2019. p. 447-61.
19. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2004;18(5):707-18.
20. De Leo V, Musacchio M, Cappelli V, Massaro M, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS : an update. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016;14(1):1-17.
21. Vink J, Sadrzadeh S, Lambalk C, Boomsma D. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(6):2100-4.
22. Joseph S, Barai RS, Bhujbalrao R, Idicula-Thomas S. PCOSKB: A KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with PolyCystic Ovary Syndrome. *Nucleic acids research*. 2016;44(D1):D1032-D5.

23. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome : a position statement from the European Society of Endocrinology. *European journal of endocrinology*. 2014;171(4):P1-P29.
24. Radosh L. Drug treatments for polycystic ovary syndrome. *American family physician*. 2009;79(8):671-6.
25. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome : a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(5):2038-49.
26. Hossain MM, Cao M, Wang Q, Kim JY, Schellander K, Tesfaye D, et al. Altered expression of miRNAs in a dihydrotestosterone-induced rat PCOS model. *Journal of ovarian research*. 2013;6(1):1-11.
27. Roth LW, McCallie B, Alvero R, Schoolcraft WB, Minjarez D, Katz-Jaffe MG. Altered microRNA and gene expression in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2014;31(3):355-62.
28. Sathyapalan T, David R, Gooderham NJ, Atkin SL. Increased expression of circulating miRNA-93 in women with polycystic ovary syndrome may represent a novel, non-invasive biomarker for diagnosis. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-8.
29. Ambros V. microRNAs : tiny regulators with great potential. *Cell*. 2001;107(7):823-6.
30. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *cell*. 2004;116(2):281-97.
31. Flynt AS, Lai EC. Biological principles of microRNA-mediated regulation : shared themes amid diversity. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9(11):831-42.
32. He T, Liu Y, Jia Y, Wang H, Yang X, Lu G, et al. MicroRNA-141 and MicroRNA-200c are overexpressed in granulosa cells of polycystic ovary syndrome patients. *Frontiers in medicine*. 2018;5:299.
33. Jiang L, Huang J, Chen Y, Yang Y, Li R, Li Y, et al. Identification of several circulating microRNAs from a genome-wide circulating microRNA expression profile as potential biomarkers for impaired glucose metabolism in polycystic ovarian syndrome. *Endocrine*. 2016;53(1):280-90.

34. Long W, Zhao C, Ji C, Ding H, Cui Y, Guo X, et al. Characterization of serum microRNAs profile of PCOS and identification of novel non-invasive biomarkers. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;33(5):1304-15.
35. Song DK, Sung Y-A, Lee H. The role of serum microRNA-6767-5p as a biomarker for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163756.
36. Zhang X, Xiao H, Gong X, Ying X, Xu B, Liu X, et al. Decreased MicroRNA-125b-5p Disrupts Follicle Steroidogenesis Through Targeting Pak3/ERK Signaling in Polycystic Ovary Syndrome. 2019.
37. Arancio W, Calogero Amato M, Magliozzo M, Pizzolanti G, Vesco R, Giordano C. Serum miRNAs in women affected by hyperandrogenic polycystic ovary syndrome: the potential role of miR-155 as a biomarker for monitoring the estroprogestinic treatment. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(8):704-8.
38. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circulation research*. 2010;107(6):810-7.
39. Sørensen AE, Wissing ML, Salö S, Englund ALM, Dalgaard LT. MicroRNAs related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Genes*. 2014;5(3):684-708.
40. Tang Q, Zhong H, Xie F, Xie J, Chen H, Yao G. Expression of miR-106b-25 induced by salvianolic acid B inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in HK-2 cells. *European Journal of Pharmacology*. 2014;741:97-103.
41. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nature Reviews Genetics*. 2010;11(9):597-610.
42. 유다연. miR-106b modulates cancer stem cell characteristics through TGF- β /Smad signaling pathway in CD44 positive gastric cancer cells: Graduate School, Yonsei University; 2014.
43. Sárközy M, Kahán Z, Csont T. A myriad of roles of miR-25 in health and disease. *Oncotarget*. 2018;9(30):21580.
44. Setyowati Karolina D, Sepramaniam S, Tan HZ, Armugam A, Jeyaseelan K. miR-25 and miR-92a regulate insulin I biosynthesis in rats. *RNA biology*. 2013;10(8):1365-78.
45. Wu H-L, Heneidi S, Chuang T-Y, Diamond MP, Layman LC, Azziz R, et al. The expression of the miR-25/93/106b family of micro-RNAs in the adipose tissue of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):E2754-E61.

46. Watson JA, Bryan K, Williams R, Popov S, Vujanic G, Coulomb A, et al. miRNA profiles as a predictor of chemoresponsiveness in Wilms' tumor blastema. *PloS one*. 2013;8(1):e53417.
47. Wang L, Shi M, Hou S, Ding B, Liu L, Ji X, et al. MiR-483-5p suppresses the proliferation of glioma cells via directly targeting ERK1. *FEBS Lett*. 2012;586(9):1312-7.
48. Zhou W, Yang W, Ma J, Zhang H, Li Z, Zhang L, et al. Role of miR-483 in digestive tract cancers: From basic research to clinical value. *Journal of Cancer*. 2018;9(2):407.
49. Xiang Y, Song Y, Li Y, Zhao D, Ma L, Tan L. miR-483 is down-regulated in polycystic ovarian syndrome and inhibits KGN cell proliferation via targeting insulin-like growth factor 1 (IGF1). *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:3383.
50. Lou G, Song X, Yang F, Wu S, Wang J, Chen Z, et al. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *Journal of hematology & oncology*. 2015;8(1):1-11.
51. Xu T, Li L, Huang C, Li X, Peng Y, Li J. MicroRNA-323-3p with clinical potential in rheumatoid arthritis, Alzheimer's disease and ectopic pregnancy. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2014;18(2):153-8.
52. Zhao Z, Zhao Q, Warrick J, Lockwood CM, Woodworth A, Moley KH, et al. Circulating microRNA miR-323-3p as a biomarker of ectopic pregnancy. *Clinical chemistry*. 2012;58(5):896-905.
53. Mani AM, Fenwick MA, Cheng Z, Sharma MK, Singh D, Wathes DC. IGF1 induces up-regulation of steroidogenic and apoptotic regulatory genes via activation of phosphatidylinositol-dependent kinase/AKT in bovine granulosa cells. *Reproduction*. 2010;139(1):139.
54. Wang T, Liu Y, Lv M, Xing Q, Zhang Z, He X, et al. miR-323-3p regulates the steroidogenesis and cell apoptosis in polycystic ovary syndrome (PCOS) by targeting IGF-1. *Gene*. 2019;683:87-100.
55. Ye W, Xie T, Song Y, Zhou L. The role of androgen and its related signals in PCOS. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021;25(4):1825-37.
56. Stein Sr IF. The Stein-Leventhal syndrome: a curable form of sterility. *New England Journal of Medicine*. 1958;259(9):420-3.

57. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology : a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update*. 2014;20(3):334-52.
58. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(5):270-84.
59. Dunaif A, Fauser BC. Renaming PCOS—a two-state solution. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4325-8.
60. Teede H, Gibson-Helm M, Norman RJ, Boyle J. Polycystic ovary syndrome: perceptions and attitudes of women and primary health care physicians on features of PCOS and renaming the syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(1):E107-E11.
61. Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(10):624-36.
62. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(2):247. e1-. e11.
63. Zawadzki J. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. *Polycystic ovary syndrome*. 1992:39-50.
64. ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004;81(1):19-25.
65. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4237-45.
66. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*. 2009;91(2):456-88.
67. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The prevalence of polycystic ovary syndrome: a brief systematic review. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2020;13(4):261.
68. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Franckowiak SC. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *Jama*. 1999;281(4):335-40.

69. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 1992;36(1):105-11.
70. Lumachi F, Rondinone R. Use of cyproterone acetate, finasteride, and spironolactone to treat idiopathic hirsutism. *Fertility and sterility*. 2003;79(4):942-6.
71. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(1):89-94.
72. Shermin S, Noor A, Jahan S. Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review with Recent Updates. *Delta Medical College Journal*. 2019;7(2):84-99.
73. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. *International journal of environmental research and public health*. 2018;15(11):2589.
74. Wang S, Alvero R, editors. Racial and ethnic differences in physiology and clinical symptoms of polycystic ovary syndrome. *Seminars in reproductive medicine*; 2013: Thieme Medical Publishers.
75. Mykhalchenko K, Lizneva D, Trofimova T, Walker W, Suturina L, Diamond MP, et al. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert review of molecular diagnostics*. 2017;17(7):723-33.
76. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and sterility*. 2001;75(1):53-8.
77. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Diabetes mellitus and insulin resistance in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2018;110(3):523-33. e14.
78. Chen Z-J, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nature genetics*. 2011;43(1):55-9.

79. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, Armstrong LL, Lee JY, Sisk R, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nature communications*. 2015;6(1):1-13.
80. Lee H, Oh J-Y, Sung Y-A, Chung H, Kim H-L, Kim GS, et al. Genome-wide association study identified new susceptibility loci for polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2015;30(3):723-31.
81. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nature genetics*. 2012;44(9):1020-5.
82. Shim U, Kim H-N, Lee H, Oh J-Y, Sung Y-A, Kim H-L. Pathway analysis based on a genome-wide association study of polycystic ovary syndrome. *PloS one*. 2015;10(8):e0136609.
83. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, Baradaran-Shoraka M, Sanfilippo JS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;48:103-14.
84. Sam S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity management*. 2007;3(2):69-73.
85. Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World Journal of Diabetes*. 2021;12(5):616.
86. Sadrzadeh S, Hui E, Schoonmade L, Painter R, Lambalk C. Birthweight and PCOS: systematic review and meta-analysis. *Human reproduction open*. 2017;2017(2):hox010.
87. Ibáñez L, Jaramillo A, Enríquez G, Miró E, López-Bermejo A, Dunger D, et al. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Human Reproduction*. 2007;22(2):395-400.
88. Pau CT, Keefe CC, Welt CK. Cigarette smoking, nicotine levels and increased risk for metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(6):551-5.
89. Shishehgar F, Tehrani FR, Mirmiran P, Hajian S, Baghestani AR, Moslehi N. Comparison of dietary intake between polycystic ovary syndrome women and controls. *Global journal of health science*. 2016;8(9):302.
90. Papalou O, Diamanti-Kandarakis E. The role of stress in PCOS. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2017;12(1):87-95.
91. Welt CK, Carmina E. Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):4629-38.

92. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2018;97(10):1162–7.
93. Ali AT. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska Gynekol*. 2015;80(4):279–89.
94. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in cardiovascular medicine*. 2019.
95. Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P, editors. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Seminars in reproductive medicine*; 2008: © Thieme Medical Publishers.
96. Moin ASM, Nandakumar M, Sathyapalan T, Atkin SL, Butler AE. Biomarkers of COVID-19 severity may not serve patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19(1):1–4.
97. Morgante G, Troìa L, De Leo V. Coronavirus Disease 2019 (SARS-CoV-2) and polycystic ovarian disease: Is there a higher risk for these women? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020:105770.
98. Subramanian A, Anand A, Adderley NJ, Okoth K, Toulis KA, Gokhale K, et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *European journal of endocrinology*. 2021;184(5):637–45.
99. Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *Journal of women's health*. 2015;24(4):299–307.
100. Boomsma C, Eijkemans M, Hughes E, Visser G, Fauser B, Macklon N. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2006;12(6):673–83.
101. Palomba S, De Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2015;21(5):575–92.
102. McDonnell R, Hart RJ. Pregnancy-related outcomes for women with polycystic ovary syndrome. *Women's Health*. 2017;13(3):89–97.
103. Palomba S, Falbo A, Russo T, Battista L, Tolino A, Orio F, et al. Uterine blood flow in pregnant patients with polycystic ovary syndrome: relationships with clinical outcomes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010;117(6):711–21.

104. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*. 2020;883:173375.
105. Ilias I, Goulas S, Zabuliene L. Polycystic ovary syndrome: Pathways and mechanisms for possible increased susceptibility to COVID-19. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(12):2711.
106. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020:110678.
107. Foresta C, Rocca M, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020:1-6.
108. Kyrou I, Karteris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC medicine*. 2020;18(1):1-10.
109. Moradi F, Enjebab B, Ghadiri-Anari A. The role of androgens in COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020.
110. Fondevila MF, Mercado-Gómez M, Rodríguez A, Gonzalez-Rellan MJ, Iruzubieta P, Valentí V, et al. Obese patients with NASH have increased hepatic expression of SARS-CoV-2 critical entry points. *Journal of hepatology*. 2021;74(2):469-71.
111. Cho LW, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Atkin SL. The biological variation of C-reactive protein in polycystic ovarian syndrome. *Clinical chemistry*. 2005;51(10):1905a-7.
112. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep medicine*. 2002;3(5):401-4.
113. Pierpoint T, McKeigue P, Isaacs A, Wild S, Jacobs H. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(7):581-6.
114. Jedel E, Kowalski J, STENER-VICTORIN E. Assessment of health-related quality of life: Swedish version of polycystic ovary syndrome questionnaire. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2008;87(12):1329-35.
115. Anagnostis P, Papanodis R, Bosdou J, Bothou C, Goulis DG, Macut DP, et al. The Major Impact of Obesity on the Development of Type 2 Diabetes (T2D) in Women With PCOS: A

Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(Supplement_1):A746-A7.

116. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *The American journal of medicine*. 2001;111(8):607-13.

117. Giallauria F, Orio F, Palomba S, Lombardi G, Colao A, Vigorito C. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2008;9(10):987-92.

118. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Human reproduction update*. 2002;8(3):231-41.

119. Cheang KI, Nestler JE, Futterweit W. Risk of cardiovascular events in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Practice*. 2008;14(9):1084-94.

120. McCartney CR, Eagleson CA, Marshall JC, editors. Regulation of gonadotropin secretion: implications for polycystic ovary syndrome. *Seminars in reproductive medicine*; 2002: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...

121. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18(6):774-800.

122. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertility and sterility*. 2006;85(5):1319-40.

123. Franks S. The ubiquitous polycystic ovary. *Journal of Endocrinology*. 1991;129(3):317-9.

124. WAJCHENBERG BL, ACHANDO SS, OKADA H, CZERESNIA CE, PEIXOTO S, LIMA SS, et al. Determination of the source (s) of androgen overproduction in hirsutism associated with polycystic ovary syndrome by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. Comparison with the dexamethasone suppression test. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986;63(5):1204-10.

125. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical endocrinology*. 2005;62(6):644-9.

126. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, McAllister JM. Human ovarian theca cells in culture. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2006;17(2):65-71.

127. Organization WH. Obesity and overweight. Fact sheet. Updated June 2016 [cited 2017 03/04].

128. Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Hormone Research in Paediatrics*. 1996;45(3-5):148-55.

129. Simó R, Sáez-López C, Barbosa-Desongles A, Hernández C, Selva DM. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015;26(7):376-83.
130. Borrueal S, Fernández-Durán E, Alpañés M, Martí D, Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M, et al. Global adiposity and thickness of intraperitoneal and mesenteric adipose tissue depots are increased in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(3):1254-63.
131. Mannerås-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, Jennische E, Odén A, Holm G, et al. Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):E304-E11.
132. Dolfing JG, Stassen CM, van Haard PM, Wolffenbuttel BH, Schweitzer DH. Comparison of MRI-assessed body fat content between lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and matched controls: less visceral fat with PCOS. *Human Reproduction*. 2011;26(6):1495-500.
133. Alves AC, Valcarcel B, Mäkinen V-P, Morin-Papunen L, Sebert S, Kangas AJ, et al. Metabolic profiling of polycystic ovary syndrome reveals interactions with abdominal obesity. *International Journal of Obesity*. 2017;41(9):1331-40.
134. Dicker A, Åström G, Wåhlén K, Hoffstedt J, Näslund E, Wiren M, et al. Primary differences in lipolysis between human omental and subcutaneous adipose tissue observed using in vitro differentiated adipocytes. *Hormone and metabolic research*. 2009;41(05):350-5.
135. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *The Lancet*. 2010;375(9733):2267-77.
136. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Megens JA, Gooren LJ. Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(7):2044-7.
137. Benrick A, Chanclón B, Micallef P, Wu Y, Hadi L, Shelton JM, et al. Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(34):E7187-E96.
138. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(1):48-53.

139. Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):E1967-E71.
140. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2016;106(1):6-15.
141. Goverde A, Van Koert A, Eijkemans M, Knauff E, Westerveld H, Fauser B, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Human Reproduction*. 2009;24(3):710-7.
142. Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydogan B, Seyisoglu H. Serum anti-Mullerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(1):157-61.
143. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and sterility*. 2010;94(6):2197-201.
144. Di Fede G, Mansueto P, Longo RA, Rini G, Carmina E. Influence of sociocultural factors on the ovulatory status of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2009;91(5):1853-6.
145. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. *The application of clinical genetics*. 2019;12:249.
146. Zhang H, Zhu F, Xiong J, Shi X, Fu S. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;116(12):1633-9.
147. Zhuang J, Liu Y, Xu L, Liu X, Zhou L, Tang L, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in female residents of Chengdu, China. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2014;77(4):217-23.
148. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;293(2):447-56.
149. Cupisti S, Haeberle L, Schell C, Richter H, Schulze C, Hildebrandt T, et al. The different phenotypes of polycystic ovary syndrome: no advantages for identifying women with aggravated insulin resistance or impaired lipids. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2011;119(08):502-8.

150. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome : etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews endocrinology*. 2011;7(4):219-31.
151. Yilmaz M, Isaoglu U, Delibas IB, Kadanali S. Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2011;37(8):1020-6.
152. Abbott D, Dumesic D, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol*(in the press). 2006.
153. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome : strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proceedings of the national academy of sciences*. 1999;96(15):8573-8.
154. Franks S, Gilling-Smith C, Gharani N, McCarthy M. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome : evidence for a genetically determined disorder of ovarian androgen production. *Human fertility*. 2000;3(2):77-9.
155. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, Tsianateli TC, Kouli CR. Microsatellite polymorphism (tttta) n at - 528 base pairs of gene CYP11 α influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2000;73(4):735-41.
156. Wang Y, Wu X, Cao Y, Yi L, Chen J. A microsatellite polymorphism (tttta) n in the promoter of the CYP11a gene in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2006;86(1):223-6.
157. Witchel S, Aston C. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2000;13:1315-7.
158. Picado-Leonard J, MILLER WL. Cloning and sequence of the human gene for P450c17 (steroid 17 α -hydroxylase/17,20 lyase) : similarity with the gene for P450c21. *Dna*. 1987;6(5):439-48.
159. Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss III JF, McAllister JM. Differential activity of the cytochrome P450 17 α -hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(6):2304-11.
160. Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Human molecular genetics*. 1994;3(10):1873-6.

161. Takayama K, Suzuki T, Bulun SE, Sasano H, Yilmaz B, Sebastian S, editors. Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene. *Seminars in reproductive medicine*; 2004 : Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
162. Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, Paliouras M, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database : 2012 update. *Human mutation*. 2012;33(5):887-94.
163. Berube D, Seralini G, Gagne R, Hammond G. Localization of the human sex hormone-binding globulin gene (SHBG) to the short arm of chromosome 17 (17p12→p13). *Cytogenetic and Genome Research*. 1990;54(1-2):65-7.
164. Hammond GL. Molecular properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding proteins. *Endocrine reviews*. 1990;11(1):65-79.
165. Edmunds SE, Stubbs AP, Santos AA, Wilkinson ML. Estrogen and androgen regulation of sex hormone binding globulin secretion by a human liver cell line. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1990;37(5):733-9.
166. NESTLER JE, POWERS LP, MATT DW, STEINGOLD KA, PLYMATE SR, RITTMASER RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 1991;72(1):83-9.
167. PLYMATE SR, MATEJ LA, JONES RE, FRIEDL KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;67(3):460-4.
168. Chen C, Smothers JC, Lange A, Nestler JE, Strauss III JF, Wickham III EP. Sex hormone-binding globulin genetic variation : associations with type 2 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Minerva endocrinologica*. 2010;35(4):271.
169. Wickham III EP, Ewens KG, Legro RS, Dunaif A, Nestler JE, Strauss III JF. Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(4):E719-E27.
170. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2008;14(4):367-78.
171. Stracquadano M, Ciotta L, Palumbo M. Relationship between serum anti-Mullerian hormone and intrafollicular AMH levels in PCOS women. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(3):223-8.

172. Furui K, Suganuma N, Tsukahara S, Asada Y, Kikkawa F, Tanaka M, et al. Identification of two point mutations in the gene coding luteinizing hormone (LH) beta-subunit, associated with immunologically anomalous LH variants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;78(1):107-13.
173. Roy AC, Liao W-X, Chen Y, Arulkumaran S, Ratnam SS. Identification of seven novel mutations in LH β -subunit gene by SSCP. *Molecular and cellular biochemistry*. 1996;165(2):151-3.
174. Cate R, Mattaliano R, Hession C, Tizard R, Farber N, Cheung A, et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell*. 1986;45(5):685-98.
175. Gorsic LK, Kosova G, Werstein B, Sisk R, Legro RS, Hayes MG, et al. Pathogenic anti-Müllerian hormone variants in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(8):2862-72.
176. Gromoll J, Simoni M. Genetic complexity of FSH receptor function. *Trends in endocrinology & metabolism*. 2005;16(8):368-73.
177. Baban ASS, Korsheed SH, Al Hayawi AY. The FSHR polymorphisms association with polycystic ovary syndrome in women of Erbil, Kurdistan in North of Iraq. *Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Science*. 2018:257-72.
178. Junien C, McBride OW. Report of the committee on the genetic constitution of chromosome 11. *Cytogenet Cell Genet*. 1989;51(1-4):226-58.
179. Kennedy GC, German MS, Rutter WJ. The minisatellite in the diabetes susceptibility locus IDDM2 regulates insulin transcription. *Nature genetics*. 1995;9(3):293-8.
180. Paquette J, Giannoukakis N, Polychronakos C, Vafiadis P, Deal C. The INS 5' variable number of tandem repeats is associated with IGF2 expression in humans. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(23):14158-64.
181. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 1997;349(9057):986-90.
182. Goldfine ID. The insulin receptor: molecular biology and transmembrane signaling. *Endocrine Reviews*. 1987;8(3):235-55.

183. Urbanek M, Woodroffe A, Ewens K, Diamanti-Kandarakis E, Legro R, Strauss Iii J, et al. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13. 2. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(12):6623-9.
184. Sir-Petermann T, Perez-Bravo F, Angel B, Maliqueo M, Calvillan M, Palomino A. G972R polymorphism of IRS-1 in women with polycystic ovary syndrome. Diabetologia. 2001;44(9):1200-1.
185. El Mkaem SA, Lautier C, Macari F, Molinari N, Lefebvre P, Renard E, et al. Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. Diabetes. 2001;50(9):2164-8.
186. Dilek S, Ertunc D, Tok EC, Erdal EM, Aktas A. Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 with metabolic features in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2005;84(2):407-12.
187. Sáez ME, Gonzalez-Sanchez JL, Ramírez-Lorca R, Martínez-Larrad MT, Zabena C, Gonzalez A, et al. The CAPN10 gene is associated with insulin resistance phenotypes in the Spanish population. PLoS One. 2008;3(8):e2953.
188. Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X. 2019;3:100060.
189. Wojciechowski P, Lipowska A, Rys P, Ewens KG, Franks S, Tan S, et al. Impact of FTO genotypes on BMI and weight in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2012;55(10):2636-45.
190. Jai P, Balraj M, Apurva S, Shally A, Neena S. Association of FTO rs9939609 SNP with obesity and obesity-associated phenotypes in a north Indian population. 2016.
191. Wu C, Wei K, Jiang Z. 5 α -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2017;15(1):1-9.
192. Goodarzi MO, Shah NA, Antoine HJ, Pall M, Guo X, Azziz R. Variants in the 5 α -reductase type 1 and type 2 genes are associated with polycystic ovary syndrome and the severity of hirsutism in affected women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(10):4085-91.
193. Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Programming of appetite and type 2 diabetes. Early human development. 2005;81(12):981-8.

194. Xu N, Azziz R, Goodarzi MO. Epigenetics in polycystic ovary syndrome: a pilot study of global DNA methylation. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):781-3. e1.
195. Ho S-M, Tang W-Y, De Frausto JB, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer research*. 2006;66(11):5624-32.
196. Wang F, Yu B, Yang W, Liu J, Lu J, Xia X. Polycystic ovary syndrome resembling histopathological alterations in ovaries from prenatal androgenized female rats. *Journal of ovarian research*. 2012;5(1):1-7.
197. Abbott DH, Tarantal AF, Dumesic DA. Fetal, infant, adolescent and adult phenotypes of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female rhesus monkeys. *American Journal of Primatology: Official Journal of the American Society of Primatologists*. 2009;71(9):776-84.
198. Hague WM, Adams J, Rodda C, BROOK CG, DE BRUYN R, GRANT DB, et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clinical endocrinology*. 1990;33(4):501-10.
199. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463-6.
200. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss A-C, Maunoury-Lefebvre C, Poncelet E, Pigny P. The excess in 2-5 mm follicles seen at ovarian ultrasonography is tightly associated to the follicular arrest of the polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2007;22(6):1562-6.
201. Karakas SE. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2017;471:248-53.
202. Cadagan D, Khan R, Amer S. Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reproductive biology*. 2016;16(1):53-60.
203. Zhu R-Y, Wong Y-C, Yong E-L. Sonographic evaluation of polycystic ovaries. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016;37:25-37.
204. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2004;10(2):77-83.
205. Qi X, Pang Y, Qiao J. The role of anti-Müllerian hormone in the pathogenesis and pathophysiological characteristics of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;199:82-7.

206. Jeppesen J, Anderson R, Kelsey T, Christiansen S, Kristensen S, Jayaprakasan K, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Molecular human reproduction*. 2013;19.
207. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human reproduction update*. 2014;20(3):370-85.
208. Bhide P, Dilgil M, Gudi A, Shah A, Akwaa C, Homburg R. Each small antral follicle in ovaries of women with polycystic ovary syndrome produces more antimüllerian hormone than its counterpart in a normal ovary: an observational cross-sectional study. *Fertility and sterility*. 2015;103(2):537-41.
209. Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydın Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013;92(12):1369-74.
210. Agapova SE, Cameo T, Sopher AB, Oberfield SE, editors. *Diagnosis and challenges of polycystic ovary syndrome in adolescence*. Seminars in reproductive medicine; 2014: Thieme Medical Publishers.
211. Elchuri SV, Patterson BC, Brown MR, Buchanan I, Mertens AC, Meacham LR. Anti-Müllerian hormone levels in American girls by age and race/ethnicity. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;28(1-2):189-93.
212. Keevil BG. How do we measure hyperandrogenemia in patients with PCOS? 2014.
213. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots L, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(9):3078-82.
214. Handelsman D, Teede H, Desai R, Norman R, Moran L. Performance of mass spectrometry steroid profiling for diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2017;32(2):418-22.
215. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*. 2012;33(6):981-1030.

216. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome : a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2013;113(4):520-45.
217. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(2):812-9.
218. Moran C, Azziz R, editors. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia : the great pretender. *Seminars in reproductive medicine*; 2003 : Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
219. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *International journal of pediatric endocrinology*. 2010;2010:1-11.
220. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency : an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(11):4043-88.
221. Shimon I. Screening for Cushing's syndrome : Is it worthwhile? *Pituitary*. 2015;18(2):201-5.
222. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2014;15(8):509-24.
223. Ambros V, Bartel B, Bartel DP, Burge CB, Carrington JC, Chen X, et al. A uniform system for microRNA annotation. *Rna*. 2003;9(3):277-9.
224. Desvignes T, Batzel P, Berezikov E, Eilbeck K, Eppig JT, McAndrews MS, et al. miRNA nomenclature : a view incorporating genetic origins, biosynthetic pathways, and sequence variants. *Trends in Genetics*. 2015;31(11):613-26.
225. Gebert LF, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2019;20(1):21-37.
226. Griffiths-Jones S, Grocock RJ, Van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase : microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic acids research*. 2006;34(suppl_1):D140-D4.
227. Armand-Labit V, Pradines A. Circulating cell-free microRNAs as clinical cancer biomarkers. *Biomolecular concepts*. 2017;8(2):61-81.

228. Londin E, Loher P, Telonis AG, Quann K, Clark P, Jing Y, et al. Analysis of 13 cell types reveals evidence for the expression of numerous novel primate- and tissue-specific microRNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(10):E1106-E115.
229. Miranda KC, Huynh T, Tay Y, Ang Y-S, Tam W-L, Thomson AM, et al. A pattern-based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes. *Cell*. 2006;126(6):1203-17.
230. Ortiz-Quintero B. Cell-free microRNAs in blood and other body fluids, as cancer biomarkers. *Cell proliferation*. 2016;49(3):281-303.
231. Abdalla M, Deshmukh H, Atkin SL, Sathyapalan T. miRNAs as a novel clinical biomarker and therapeutic targets in polycystic ovary syndrome (PCOS): a review. *Life Sciences*. 2020:118174.
232. Sirotkin AV, Lauková M, Ovcharenko D, Brenaut P, Mlynček M. Identification of microRNAs controlling human ovarian cell proliferation and apoptosis. *Journal of cellular physiology*. 2010;223(1):49-56.
233. Bhartiya D, James K. Very small embryonic-like stem cells (VSELs) in adult mouse uterine perimetrium and myometrium. *Journal of Ovarian Research*. 2017;10(1):1-12.
234. Sontakke SD, Mohammed BT, McNeilly AS, Donadeu FX. Characterization of microRNAs differentially expressed during bovine follicle development. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2014;148(3):271-83.
235. Liu J, Li X, Yao Y, Li Q, Pan Z, Li Q. miR-1275 controls granulosa cell apoptosis and estradiol synthesis by impairing LRH-1/CYP19A1 axis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*. 2018;1861(3):246-57.
236. Guo Y, Sun J, Lai D. Role of microRNAs in premature ovarian insufficiency. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2017;15(1):1-7.
237. Xue Y, Lv J, Xu P, Gu L, Cao J, Xu L, et al. Identification of microRNAs and genes associated with hyperandrogenism in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of cellular biochemistry*. 2018;119(5):3913-21.
238. Sang Q, Yao Z, Wang H, Feng R, Wang H, Zhao X, et al. Identification of microRNAs in human follicular fluid: characterization of microRNAs that govern steroidogenesis in vitro and are associated with polycystic ovary syndrome in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(7):3068-79.

239. Butler AE, Ramachandran V, Hayat S, Dargham SR, Cunningham TK, Benurwar M, et al. Expression of microRNA in follicular fluid in women with and without PCOS. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-9.
240. Sørensen AE, Wissing ML, Englund ALM, Dalgaard LT. MicroRNA species in follicular fluid associating with polycystic ovary syndrome and related intermediary phenotypes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(4):1579-89.
241. Lin L, Du T, Huang J, Huang L-L, Yang D-Z. Identification of differentially expressed microRNAs in the ovary of polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism and insulin resistance. *Chinese medical journal*. 2015;128(2):169.
242. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *The EMBO journal*. 2004;23(20):4051-60.
243. Troppmann B, Kossack N, Nordhoff V, Schüring A, Gromoll J. MicroRNA miR-513a-3p acts as a co-regulator of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene expression in human granulosa cells. *Molecular and cellular endocrinology*. 2014;390(1-2):65-72.
244. Sirotkin AV, Ovcharenko D, Grossmann R, Lauková M, Mlynček M. Identification of MicroRNAs controlling human ovarian cell steroidogenesis via a genome-scale screen. *Journal of cellular physiology*. 2009;219(2):415-20.
245. Murri M, Insenser M, Fernández-Durán E, San-Millán JL, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Non-targeted profiling of circulating microRNAs in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): effects of obesity and sex hormones. *Metabolism*. 2018;86:49-60.
246. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance in PCOS. *Endocrine*. 2006;30(1):13-7.
247. Ling HY, Ou HS, Feng SD, Zhang XY, Tuo QH, Chen LX, et al. CHANGES IN microRNA (miR) profile and effects of miR-320 in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2009;36(9):e32-e9.
248. Mao Y, Mohan R, Zhang S, Tang X. MicroRNAs as pharmacological targets in diabetes. *Pharmacological research*. 2013;75:37-47.
249. Berneis K, Rizzo M, Lazzaroni V, Fruzzetti F, Carmina E. Atherogenic lipoprotein phenotype and low-density lipoproteins size and subclasses in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):186-9.
250. Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *science*. 2010;328(5985):1570-3.

251. Wilhelm J, Pingoud A. Real-time polymerase chain reaction. *Chembiochem*. 2003;4(11):1120-8.
252. de Planell-Saguer M, Rodicio MC. Detection methods for microRNAs in clinic practice. *Clinical biochemistry*. 2013;46(10-11):869-78.
253. Benes V, Castoldi M. Expression profiling of microRNA using real-time quantitative PCR, how to use it and what is available. *Methods*. 2010;50(4):244-9.
254. Karakaya C, Guzeloglu-Kayisli O, Uyar A, Kallen AN, Babayev E, Bozkurt N, et al. Poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization is associated with altered microRNA expression in cumulus cells. *Fertility and sterility*. 2015;103(6):1469-76. e3.
255. Li Y, Fang Y, Liu Y, Yang X. MicroRNAs in ovarian function and disorders. *Journal of ovarian research*. 2015;8(1):1-8.
256. Naji M, Nekoonam S, Aleyasin A, Arefian E, Mahdian R, Azizi E, et al. Expression of miR-15a, miR-145, and miR-182 in granulosa-lutein cells, follicular fluid, and serum of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018;297(1):221-31.
257. Cao L, Kong L-P, Yu Z-B, Han S-P, Bai Y-F, Zhu J, et al. microRNA expression profiling of the developing mouse heart. *International journal of molecular medicine*. 2012;30(5):1095-104.
258. Liu X, Trakooljul N, Hadlich F, Muráni E, Wimmers K, Ponsuksili S. MicroRNA-mRNA regulatory networking fine-tunes the porcine muscle fiber type, muscular mitochondrial respiratory and metabolic enzyme activities. *BMC genomics*. 2016;17(1):1-14.
259. Ma H, Hostuttler M, Wei H, Rexroad III CE, Yao J. Characterization of the rainbow trout egg microRNA transcriptome. *PLoS One*. 2012;7(6):e39649.
260. Padmashree DG, Swamy NR. Molecular signaling cascade of miRNAs in causing Diabetes Nephropathy. *Bioinformation*. 2013;9(8):401-8.
261. Farazi TA, Ten Hoeve JJ, Brown M, Mihailovic A, Horlings HM, van de Vijver MJ, et al. Identification of distinct miRNA target regulation between breast cancer molecular subtypes using AGO2-PAR-CLIP and patient datasets. *Genome Biol*. 2014;15(1):R9.
262. Tanic M, Yanowski K, Gómez-López G, Rodriguez-Pinilla MS, Marquez-Rodas I, Osorio A, et al. MicroRNA expression signatures for the prediction of BRCA1/2 mutation-associated hereditary breast cancer in paraffin-embedded formalin-fixed breast tumors. *Int J Cancer*. 2015;136(3):593-602.

263. Wu Q, Wang C, Lu Z, Guo L, Ge Q. Analysis of serum genome-wide microRNAs for breast cancer detection. *Clin Chim Acta*. 2012;413(13-14):1058-65.
264. Sakurai M, Masuda M, Miki Y, Hirakawa H, Suzuki T, Sasano H. Correlation of miRNA expression profiling in surgical pathology materials, with Ki-67, HER2, ER and PR in breast cancer patients. *Int J Biol Markers*. 2015;30(2):e190-9.
265. Langhe R, Norris L, Saadeh FA, Blackshields G, Varley R, Harrison A, et al. A novel serum microRNA panel to discriminate benign from malignant ovarian disease. *Cancer Lett*. 2015;356(2 Pt B):628-36.
266. Zhang H, Zuo Z, Lu X, Wang L, Wang H, Zhu Z. MiR-25 regulates apoptosis by targeting Bim in human ovarian cancer. *Oncol Rep*. 2012;27(2):594-8.
267. Feng S, Pan W, Jin Y, Zheng J. MiR-25 promotes ovarian cancer proliferation and motility by targeting LATS2. *Tumour Biol*. 2014;35(12):12339-44.
268. Hao J, Zhang S, Zhou Y, Hu X, Shao C. MicroRNA 483-3p suppresses the expression of DPC4/Smad4 in pancreatic cancer. *FEBS Lett*. 2011;585(1):207-13.
269. Korzeniewski N, Tosev G, Pahernik S, Hadaschik B, Hohenfellner M, Duensing S. Identification of cell-free microRNAs in the urine of patients with prostate cancer. *Urol Oncol*. 2015;33(1):16.e7-.e22.
270. Zhang M, Liu D, Li W, Wu X, Gao C, Li X. Identification of featured biomarkers in breast cancer with microRNA microarray. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(5):1047-53.
271. Shi L, Liu S, Zhao W, Shi J. miR-483-5p and miR-486-5p are down-regulated in cumulus cells of metaphase II oocytes from women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive biomedicine online*. 2015;31(4):565-72.
272. Zhao Z, Zhao Q, Warrick J, Lockwood CM, Woodworth A, Moley KH, et al. Circulating microRNA miR-323-3p as a biomarker of ectopic pregnancy. *Clin Chem*. 2012;58(5):896-905.
273. Miura K, Miura S, Yamasaki K, Higashijima A, Kinoshita A, Yoshiura K, et al. Identification of pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem*. 2010;56(11):1767-71.
274. Sang Q, Yao Z, Wang H, Feng R, Wang H, Zhao X, et al. Identification of microRNAs in human follicular fluid: characterization of microRNAs that govern steroidogenesis in vitro and are associated with polycystic ovary syndrome in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):3068-79.

275. Mani AM, Fenwick MA, Cheng Z, Sharma MK, Singh D, Wathes DC. IGF1 induces up-regulation of steroidogenic and apoptotic regulatory genes via activation of phosphatidylinositol-dependent kinase/AKT in bovine granulosa cells. *Reproduction*. 2010;139(1):139-51.

صورت جلسه دفاع از پایان نامه



بسمه تعالی

صورت جلسه دفاع از پایان نامه

دانشگاه علوم پزشکی کرمان
تحصیلات تکمیلی دانشگاه

تاریخ: ۱۴۰۳/۰۷/۰۴
شماره: ۱۴۰۳/۰۷/۰۴
کد اخراج: ۱۴۰۳/۰۷/۰۴

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی خانم ضحیٰ سالخورده دانشجوی رشته ژنتیک انسانی تحت عنوان "مقایسه سطح بیان has-miR-483 - has-miR-323-3p و mir-25 موجود در گردش خون زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک و زنان سالم" در ساعت 9 صبح روز یکشنبه مورخ 1400/7/4 حضور اعضای محترم هیات داوران متشکل از:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضاء
الف: استادان راهنما	جناب آقای دکتر نصرالله صالح گوهری	
ب: استادان مشاور	جناب آقای دکتر مهدی محسن زاده سرکار خانم دکتر ربابه حسینی سادات	
ج: عضو هیات داوران (داخلی)	سرکار خانم دکتر کلتوم سعیدی	
د: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر باقر امیر حیدری	
ه: نماینده تحصیلات تکمیلی	سرکار خانم دکتر آسیه صادقی	

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه عالی و نمره ۱۹.۵ مورد تأیید قرار گرفت.

دانشگاه علوم پزشکی کرمان
مهر و انشاء معاون آموزشی
دانشگاه علوم پزشکی کرمان
سید علی کفایلی پور