

다낭난소증후군과 인슐린저항성

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

성연아

Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome

Yeon-Ah Sung

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the commonest endocrine disorder in women of reproductive age and now recognized as an important metabolic and reproductive disorder. The majority of women with PCOS have insulin resistance and this is regarded to have a central etiological role in PCOS. Insulin resistance and concomitant hyperinsulinemia modifies reproductive function by driving androgen production, suppression of sex hormone-binding globulin (SHBG) and disruption of insulin signaling pathways in the central nervous system. Insulin resistance, together with defects in insulin secretion, confers markedly increased risk for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. There are post-binding defects in insulin receptor signaling, with selective resistance to insulin's metabolic actions and preserved other actions. Genetic and environmental abnormalities interact to produce peripheral insulin resistance in PCOS. The numerous in vivo and in vitro data supporting the central role of insulin resistance in the pathogenesis of PCOS have led a new therapy for PCOS with insulin-sensitizing agents. (KOREAN DIABETES J 32:1~6, 2008)

Key Words: Polycystic ovary syndrome, Insulin resistance

서 론

다낭난소증후군(Polycystic ovary syndrome, 이하 PCOS)은 안드로겐 과다와 만성 무배란을 특징으로 하며 가입기 여성에서 가장 흔한 내분비질환이다. PCOS의 외국 평균 유병률은 약 6.8%이고¹⁻³⁾ 한국에서 서울지역 여대생의 유병률은 9.5%로 보고되어 있다⁴⁾. PCOS의 병인은 명확히 규명되지 않았으나 유전 인자와 환경 인자가 난소 기능의 이상, 고안드로겐증 및 시상하부-뇌하수체 이상 등의 요인과 함께 병의 발생에 기여하는 것으로 보인다^{5,6)}. 현재 PCOS는 생식계의 질환일 뿐 아니라 많은 환자에서 인슐린저항성과 췌장 베타세포의 기능 이상이 있는 대사질환으로 생각되고 있다^{7,8)}. PCOS환자에서 이러한 인슐린저항성과 인슐린 분비 이상은 제2형 당뇨병과 심혈관질환의 위험을 증가시킨다⁹⁻¹²⁾. 또한 다수의 PCOS환자에서 존재하는 인슐린저항성은 대사 이상뿐 아니라 난소의 안드로겐 합성 증가를 통하여 난포의 위축, 만성적인 무배란과 불임 등 생식기능 이상을 초래하는 주요한 병인으로 인식되고 있다. 본 종설에서는 PCOS의

인슐린저항성의 임상 특징 및 기전에 관해 기술하고자 한다.

PCOS에서 인슐린저항성의 빈도

과거 PCOS환자의 다수에서 인슐린저항성이 체중과 무관하게 존재함이 보고되어 왔다^{13,14)}. 그러나 PCOS환자의 인슐린저항성은 일관되지 않은 결과를 보였고 이는 대상 환자들의 특성, 인슐린저항성의 측정방법, 체질량지수, 당뇨병의 가족력 및 PCOS의 진단기준 등 많은 요인들에 영향을 받기 때문이다¹⁵⁻¹⁷⁾. 현재 PCOS의 진단은 병인이 분명하지 않고, 표현형 또한 매우 다양하여 아직 진단기준에도 논란이 많은 실정이다. 다낭난소증후군의 진단에는 일치된 기준이 없었으나 1990년 NICHD conference는 1) 희발월경이나 무월경, 2) 고안드로겐증(임상적 고안드로겐증이나 고안드로겐혈증)이 있고 선천성 부신 과증식이나 쿠싱증후군 등 고안드로겐증의 다른 원인을 배제했을 경우 PCOS로 진단할 수 있다고 하였다¹⁸⁾. 2003년 Rotterdam ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology)에서는 보

다 범위를 확대한 진단기준을 제시하여 1) 희발월경이나 무월경, 2) 고안드로겐증(임상적 고안드로겐증이나 고안드로겐혈증, 3) 다낭성 난소의 기준 중 두 가지를 만족하면서 선천성 부신 과증식이나 쿠싱증후군 등 고안드로겐증의 다른 원인을 배제하면 PCOS로 진단할 것을 권고하고 있다¹⁹⁾. 과거 PCOS에서 인슐린저항성의 측정에 관한 연구는 대부분 NIH 진단기준을 적용하였으며 진단기준은 인슐린저항성의 유병률에 영향을 줄 수 있는데 대부분 무배란의 환자가 배란을 하는 경우보다 인슐린저항성이 심하기 때문이다²⁰⁾. 인슐린저항성을 평가하는 방법은 공복혈당 및 인슐린 농도를 이용하여 계산한 지표, 경구당부하검사를 이용한 지표, 정상혈당클램프, 정맥 내당부하검사 등이 다양하게 적용되어 왔다²¹⁾. 가장 간편하게 이용할 수 있는 공복인슐린 농도와 포도당 농도를 이용하여 계산한 인슐린감수성의 지표는 정확하지 않을 수 있고 인슐린감수성 평가의 gold standard인 포도당 클램프 검사는 대규모 역학 연구에서는 시행이 적합하지 않을 수 있어서 실제 인슐린저항성 평가의 이상적인 방법은 확실하지 않다. 또한 인슐린저항성의 기준도 각종 연구에서 다양한 대조군을 대상으로 하였으므로 비교하기 어렵다. 최근의 PCOS에 관한 position statement는 인슐린저항성의 중요성을 강조하고 있으나 인슐린저항성 평가의 어려움과 기준이 불확실하여 진단기준에 인슐린저항성을 포함시키지는 않고 있다²²⁾. 이러한 인슐린저항성 평가방법의 한계로 인하여 PCOS환자에서 인슐린저항성의 정확한 빈도는 확실하지 않다. 비만한 40명의 PCOS환자에서 정맥 내 당부하 검사를 시행하여 대조군의 인슐린감수성의 10백분위 미만으로 인슐린저항성을 정의하였을 때 인슐린저항성의 빈도는 53%였다²³⁾. 대상자의 체중을 일치시키지 않은 대규모 역학연구에서 공복 혈당/인슐린 농도비로 평가하면 PCOS환자의 65%가 인슐린저항성이 있었고 homeostasis model assessment (HOMA)로 평가하면 PCOS환자의 80%가 인슐린저항성이 있었다²⁴⁾. 포도당클램프를 이용하여 체중을 일치시킨 대조군과 비교하면 비만하지 않은 PCOS환자의 60%가 인슐린저항성이 있었다²⁵⁾. HOMA 인슐린저항성 지표를 이용하여 연령, 인종 및 체질량지수로 보정한 대조군의 95백분위로 인슐린저항성의 기준을 하면 PCOS 여성의 64%에서 인슐린저항성이 있었다²⁶⁾. 한국인 PCOS환자에서도 명백한 인슐린저항성을 관찰할 수 있었는데 본 교실에서 ESHRE기준에 의해 진단한 202명의 PCOS환자에서 조사한 바에 의하면 포도당클램프로 정상대조군의 10백분위수 미만을 인슐린저항성으로 정의할 때 아시아인의 비만기준으로 분류한 정상체중환자의 38.5%, 과체중환자의 53%, 비만환자의 80.3%에서 인슐린저항성이 있었다(unpublished data). 결론적으로 PCOS환자에서 정상여성에 비해 인슐린저항성이 매우 흔한 것은 명백하며 정확한 인슐린저항성의 유병률을 산출하고 인슐린저항성이 PCOS의 질병경과에 큰 영향

을 주는 만큼 인슐린저항성을 진단기준에 포함하기 위해서는 연령, 체중 및 인종을 일치시킨 대규모 역학연구가 요구된다.

PCOS의 병인으로서 인슐린저항성

PCOS환자에서 생활습관이나 비만에 의해 악화되어 인슐린저항성이나 인슐린 분비이상을 유발하는 유전적인 요인이 있다고 보인다^{13,27)}. 또한 인슐린저항성은 PCOS, 임신성 당뇨병, 제2형 당뇨병, 결국 심혈관질환의 발병에 기여한다. PCOS에서 인슐린저항성은 인슐린의 신호전달계의 이상으로 유발되며 포도당섭취의 결손을 동반한 대사작용은 결함이 있으나 다른 인슐린의 작용은 이상이 없다²⁸⁾. 인슐린저항성에 동반된 고인슐린혈증은 PCOS에서 안드로겐 과다와 배란 이상을 유발한다. 인슐린저항성과 고인슐린혈증은 난소에서 17 α -hydroxylase, 3 β -hydroxy steroid dehydrogenase, P450 side chain cleavage 활성을 증가시켜서 테스토스테론의 합성을 증가시키고 부신에서 ACTH 자극 안드로겐의 합성을 증가시키며 이외에 뇌하수체에서 황체형성호르몬의 amplitude를 증가시켜서 난포의 성숙을 억제하며 간에서 성호르몬결합글로불린을 감소시켜 활성형의 유리테스토스테론을 증가시킨다²⁸⁾. 따라서 인슐린감수성개선제를 투여하거나 생활습관을 교정하여 인슐린저항성을 개선시키면 안드로겐이 감소되고 배란기능의 회복을 볼 수 있다²⁹⁾.

인슐린저항성의 기전

PCOS에서 인슐린저항성은 유전적인 요인이나 태생기에 유발된 것으로 보인다. 태생기에 안드로겐을 투여한 어미에서 출생한 암컷 rhesus monkey는 고안드로겐증, 배란장애, 다낭난소 등 PCOS의 특징과 내장지방 증가, 인슐린저항성 및 당대사 이상 등이 동반되는 것이 관찰되어 발달 초기, 출생 전 자궁 내 발달 단계에서 병이 시작될 가능성이 있다³⁰⁾. PCOS에서 인슐린저항성의 기전으로 각광 받고 있는 가설은 인슐린수용체와 인슐린수용체 기질의 과도한 쉼린 인산화이다. PCOS환자는 근육 등 인슐린의 표적세포에서 티로신 인산화가 감소하고 과도하게 쉼린 인산화가 되면 글리코겐 합성이나 포도당 섭취와 같은 인슐린의 대사적 작용의 경로는 억제되거나 mitogenic signaling은 오히려 증가되어 난소에서는 안드로겐 합성의 속도조절 효소인 P450c17 α (CYP17)의 활성 증가로 안드로겐 합성을 증가시킨다²⁸⁾. 즉 이러한 인슐린 작용의 결함이 인슐린의 대사작용과 관련된 작용의 저항성과 난소의 안드로겐 합성의 증가 모두를 설명할 수 있는 것이다. 그러나 PCOS환자의 근육세포를 배양하면 이와 같은 인슐린 신호전달계의 결함이 상쇄되어 혈액에

순환하는 물질들이 인슐린저항성을 호전, 유도 혹은 악화시킬 가능성이 있으며 세포내 칼슘, adiponectin 등 지방세포에서 분비되는 세포카인 및 유리지방산 등이 이러한 작용을 할 가능성이 있다²⁸⁾.

1. 지방세포에서 인슐린 작용결함의 기전

PCOS환자의 지방세포는 in vivo 및 in vitro에서 인슐린 자극 포도당 이용이 감소되어 있다. 인슐린 신호전달계의 과정별로 보면 인슐린수용체의 수와 친화도 및 인슐린 수용체 베타소단위의 기저 자가인산화는 정상이나 인슐린 자극 자가인산화는 감소되어 있었고 인슐린수용체키나제의 활성화는 정상이었다³¹⁾. 1형 인슐린수용체기질(insulin receptor substrate-1, IRS-1)의 티로신 인산화는 감소되어 있었고³²⁾ IRS-1의 발현도 감소되어 있었으며 이러한 소견은 인슐린 저항성이 있는 환자에서만 관찰할 수 있었다³³⁾. IRS-2의 경우에는 발현은 정상이나 티로신 인산화는 감소되어 있었다³⁴⁾. 지방세포의 4형 포도당수송체(GLUT4)는 감소되어 있었다³⁴⁾. 이러한 소견은 PCOS환자의 지방세포에서 인슐린자극 포도당이용의 감소를 설명할 수 있다. 지방세포의 인슐린과 수용체의 결합은 변화가 없고 인슐린 수용체 수도 정상이므로 인슐린작용의 결함은 수용체 결합이후의 과정에 있음을 알 수 있다.

2. 골격근에서 인슐린 작용결함의 기전

PCOS환자에서 고인슐린혈증 정상혈당 클램프를 하면서 근육생검을 한 실험에서 인슐린에 의한 포도당 섭취가 감소되어 있었다^{35,36)}. 이 연구에서 인슐린의 신호전달경로의 단

백질들 중 인슐린수용체, IRS-1, phosphoinositide-3 kinase (PI3K)의 p85 조절 소단위는 정상이고 IRS-2는 증가되어 있었다. 기저 IRS-1 PI3K의 활성화는 정상이었으나 인슐린 자극 활성화는 감소되어 있었다. 저자들은 IRS-2단백질의 증가는 IRS-1 PI3K의 활성화감소의 보상으로 해석하고 있으나 인슐린에 의한 포도당 섭취가 감소되어 있어서 IRS-2의 증가가 IRS-1 PI3K의 활성화감소를 완전히 보상하지는 않는 것으로 보인다. PCOS환자의 배양된 골격근 세포에서 인슐린에 의한 포도당섭취와 인슐린수용체 베타소단위의 자가 인산화와 인슐린에 의한 티로신 인산화는 정상이었으며 인슐린수용체 베타 소단위, IRS-2, PI3K의 p85 조절 소단위 또한 대조군과 차이가 없었다³⁷⁾. IRS-1의 발현은 35%, IRS-1의 Ser312 인산화는 증가되어 있었으며 Ser312의 인산화는 IRS-1의 인슐린에 의한 티로신 인산화를 억제한다. IRS-1 PI3K의 활성화는 정상이나 IRS-1 발현의 증가를 보정하면 IRS-1 PI3K는 감소되어 있다고 생각할 수 있다. GLUT4는 감소되어 있었으나 GLUT-1은 증가되어 있었으며 GLUT-1의 발현정도는 기저 포도당섭취의 증가 정도와 상관 관계가 있었다.

이상과 같은 지방세포와 골격근 등 인슐린 표적세포에서 인슐린작용의 결함은 Table 1에 요약되어 있다.

인슐린저항성과 내당능이상 및 심혈관 위험

PCOS환자의 인슐린저항성은 임신성 당뇨병, 내당능장애, 제2형 당뇨병의 위험과 이상지질혈증 및 결국 뇌졸중과 심혈관질환을 증가시킨다³⁸⁾. 인슐린저항성이 있는 모든 환

Table 1. Summary of defects in insulin signal transduction pathway in PCOS

	Adipocyte	Skeletal muscle in vivo	Skeletal muscle in vitro
Insulin-stimulated glucose uptake	↓	↓	Normal
Number and affinity of IRs	Normal	Normal	Normal
IR basal phosphorylation	Normal	ND	Normal
IR insulin-dependent phosphorylation	↓	ND	Normal
IRS-1 expression	↓	Normal	↑
IRS-1 Tyr phosphorylation	↓	ND	ND
IRS-1 Ser phosphorylation	ND	ND	↑
IRS-2 expression	Normal	↑	Normal
IRS-2 Tyr phosphorylation	↓	ND	ND
GLUT-4	↓	ND	Normal
GLUT-1	ND	ND	↑
IRS-1-associated PI3K	ND	↓	↓
IRS-2-associated PI3K	ND	ND	↓
Insulin-stimulated glycogen synthesis	ND	ND	ND
AKT (PKB)	ND	ND	ND
GSK-3	ND	ND	ND

Irs, insulin receptors; IRS, insulin receptor substrate; Tyr, tyrosine; Ser, serine; GLUT, glucose transporter; PI3K, phosphoinositide-3 kinase; PKB, protein kinase B; GSK-3, glycogen synthase kinase-3; ND, not determined.

자에서 내당능 이상을 보이지는 않으며 고혈당 발생 이전 베타세포의 이상과 연관되어 있다. 비만한 PCOS환자의 30%에서 내당능장애가 있었으며³⁹⁾ PCOS의 병력이 있었던 폐경기 여성 15%에서 제2형 당뇨병이 있었다⁴⁰⁾. PCOS에서 심혈관질환의 발생률이 인슐린저항성의 정도와 비례하는지 여부는 확실하지 않으나 PCOS환자에서 높은 유병률을 보이는 내당능장애와 제2형 당뇨병은 심혈관질환의 위험 인자이다. 과거 PCOS환자의 최초 치료였던 경구용 피임약이나 불임치료는 인슐린저항성에 의한 장기적인 합병증을 고려하지 않았던 치료방법으로 생각된다. 따라서 1994년 이후 당뇨병 치료약제인 metformin 등을 인슐린저항성의 개선 목적으로 PCOS환자의 치료제로 사용하게 되었으며 인슐린 저항성의 개선은 PCOS 증세의 개선뿐 아니라 인슐린저항성에 의한 당뇨병의 발생이나 심혈관질환의 위험 등을 개선할 수 있을 것으로 기대할 수 있다⁴¹⁾.

한국인 PCOS환자에서도 비만의 빈도가 낮음에도 불구하고 당조절 이상과 심혈관 위험이 증가되어 있다. 저자 등이 ASRM/ESHRE 기준으로 진단된 40세 미만의 젊은 PCOS환자 194명을 대상으로 조사한 바에 의하면 공복혈당 장애와 내당능장애를 포함하는 당조절 이상의 유병률은 17.0%, 제2형 당뇨병의 유병률은 2.8%로 연령을 일치한 대조군에 비해 각각 당조절 이상은 28배, 당뇨병은 1.7배 높았다. 정상체중 PCOS군에서도 당조절 이상의 유병률은 5.9%로 도시지역사회의 동일 연령의 여성에 비해 9.8배 높았다. 정상혈당클램프의 인슐린감수성 지표는 연령, 체질량 지수, 허리둘레, 유리 테스토스테론을 보정한 후 당조절 이상과 연관된 가장 강력한 예측인자였다(unpublished data).

한국인 PCOS환자에서 복부비만기준을 80 cm로 조정하면 NCEP ATP III기준에 의한 대사증후군의 유병률은 11.9%로 동일 연령대의 도시지역 거주 여성(4.3%)에 비해 2.8배 증가되어 있었다. 비만한 PCOS환자에서 대사증후군의 유병률은 40.7%, 과체중환자에서 10%, 정상 체중환자에서는 대사증후군이 없었으며 인슐린저항성군에서 26.1%, 인슐린 감수성군에서는 대사증후군이 없었다⁴²⁾. PCOS환자에서 비만과 인슐린저항성은 대사증후군 유병에 중요한 원인일 것으로 보인다.

결 론

PCOS는 가임기 여성에서 가장 흔한 내분비질환이며 인슐린저항성은 이 질환의 주요한 병인이며 당뇨병과 심혈관 질환 등의 장기적인 합병증을 초래하는 요인이다. PCOS환자에서 보이는 인슐린저항성은 조직 간의 차이가 있고 선택적으로 인슐린신호전달경로의 일정부분에만 결함을 보인다. PCOS환자에서 인슐린저항성의 개선은 생식계 증세의 개선뿐 아니라 당뇨병, 내당능 장애 및 심혈관질환 위험의 감소

를 기대할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI: *A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. J Clin Endocrinol Metab* 84:4006-11, 1999
2. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF: *A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J Clin Endocrinol Metab* 85:2434-8, 2000
3. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO: *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab* 89:2745-9, 2004
4. 변은경, 오지영, 홍영선, 성연아: 서울지역 여자대학생에서 다낭성난소증후군의 유병률. *대한내분비학회지* 20: 120-6, 2005
5. Legro RS: *Polycystic ovary syndrome: the new millenium. Mol Cell Endocrinol* 186:219-25, 2002
6. Doi SA, Al-Zaid M, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA: *Ovarian steroids modulate neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest* 28: 882-92, 2005
7. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A: *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes* 38:1165-74, 1989
8. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, Polonsky KS: *Defects in β -cell function in functional ovarian hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab* 76:1241-7, 1993
9. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A: *Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. J Clin Endocrinol Metab* 90:3236-42, 2005
10. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Pagotto U, Pasquali R: *Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. Diabetes* 53:2353-8, 2004
11. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Odn A: *Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial*

- infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. Acta Obstet Gynecol Scand* 71:599-604, 1992
12. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H: Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 52:595-600, 2000
13. Diamanti-Kandarakis E: Insulin resistance in PCOS. *Endocrine* 30:13-7, 2006
14. Nestler JE, Jakubowicz DJ: Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4075-9, 1997
15. Vrbíková J, Cibula D, Dvůrák K, Stanická S, Sindelka G, Hill M, Fanta M, Vondra K, Skřha J: Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2942-5, 2004
16. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP: Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 59:141-54, 2004
17. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN PCOS/Troglitazone Study Group: Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:66-71, 2005
18. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19:41-7, 2004
19. Goodarzi MO, Azziz R: Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 20:193-205, 2006
20. Palomba S: Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4068-74, 2005
21. Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, Mancuso S, Panunzi S, De Gaetano A, Lanzone A: Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1398-406, 2005
22. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4237-45, 2006
23. Legro RS, Finegood D, Dunaif A: A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2694-860, 1998
24. Carmina EE, Lobo RA: Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 82:661-5, 2004
25. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A: Profound insulin resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38:1165-71, 1989
26. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R: Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 83:1454-60, 2005
27. Sam S, Sung YA, Legro RS, Dunaif A: Evidence for pancreatic β -cell dysfunction in brothers of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental* 57:84-9, 2008
28. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG: Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med* 12:324-32, 2006
29. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD: Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 356:551-66, 2007
30. Xita N, Tsatsoulis A: Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1660-6, 2006
31. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Olefsky JM, Yen SS: Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1421-5, 1997
32. Chu YL, Sun YY, Qiu HY, Li HF: Tyrosine phosphorylation and protein expression of insulin receptor substrate-1 in the patients with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 39:176-9, 2004

33. Wang ZC, Gu XF, Yang DZ, Kuang JQ: *Expression of insulin receptor substrate 1 and phosphorylation of tyrosine in adipose tissue of polycystic ovary syndrome. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 40:120-3, 2005
34. Qiu HY, Chu YL, Li M, Sun YY, Li HF: *Tyrosine phosphorylation and protein expression of insulin receptor substrate-2 in the adipose tissue from patients with polycystic ovary syndrome. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 40:116-119, 2005
35. Højlund K, Glinborg D, Andersen NR, Birk JB, Treebak JT, Frøsig C, Beck-Nielsen H, Wojtaszewski JF: *Impaired insulin-stimulated phosphorylation of Akt and AS160 in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome is reversed by pioglitazone treatment. Diabetes* 57:357-66, 2008
36. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E: *Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). Am J Physiol Endocrinol Metab* 281:E392-9, 2001
37. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A: *Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. Am J Physiol Endocrinol Metab* 288:E1047-54, 2005
38. Boudreaux MY, Talbott EO, Kip KE, Brooks MM, Witchel SF: *Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: results of an 8 year follow-up. Curr Diab Rep* 6:77-83, 2006
39. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A: *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose. J Clin Endocrinol Metab* 84:165-9, 1999
40. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA: *Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. Fertil Steril* 57:505-13, 1992
41. De Leo V: *Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev* 24:633-67, 2003
42. Park HR, Choi Y, Lee HJ, Oh JY, Hong YS, Sung YA: *The metabolic syndrome in young Korean women with polycystic ovary syndrome. Diab Res Clin Pract* 77 suppl1 s243-6, 2007