

다낭성 난소증후군의 유전적 요소

서울대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 서울대학교 의학연구원 인구의학연구소², 헬스케어시스템 강남센터³

김진주^{1,3} · 최영민^{1,2*}

The Genetics of the Polycystic Ovary Syndrome

Jin Ju Kim^{1,3}, Young Min Choi^{1,2*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Institute of Reproductive Medicine and Population, Medical Research Center, ³Healthcare System Gangnam Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

[Korean. J. Reprod. Med. 2009; 36(1): 9-22.]

서 론

다낭성 난소증후군은 가임기 여성의 4~7%에서 발생하는,^{1,2} 가임기 여성의 가장 흔한 내분비질환으로, 만성무배란 및 남성호르몬 과다를 주 증상으로 한다. 본 증후군의 일차적 병태생리의 핵심은 난소-시상하부-뇌하수체 축에서, 인슐린 저항성과 그에 따른 고인슐린혈증 쪽으로 옮겨가고 있는 추세인데, 고인슐린혈증이야말로 다낭성 난소증후군에서 보이는 대사이상, 남성호르몬 과다증세의 직접적인 원인으로 작용할 것으로 판단된다.^{3~5} 따라서 다낭성 난소증후군은 단순한 남성호르몬 과다와 무배란증의 문제만이 아니라 장기적으로 건강에 영향을 미칠 수 있는 내분비 장애라는 사실로 인식되고 있다.

현재 이 질환을 정의하는 진단기준에는 크게 두 종류가 있다. 1990년 National Institutes of Health (NIH)의 진단기준은 만성무배란과 임상적 혹은 생화학적 남성호르몬 과다 두 가지 모두를 요구하는 반면,⁶ 2003년 제시된 ASRM/ESHRE consensus meeting guideline은 만성무배란, 임상적 혹은 생화학적 고안드로젠혈증, 그리고 다낭성 난소의 세 가지 중 두 가지 이상의 기준을 만족할 때로 정의하고 있다.⁷

다낭성 난소증후군에서 familial clustering이 있다는 사실은 본 증후군의 발생에 유전적 요인이 관여하고 있음을 시사하는 소견이나 아직까지 유전방식이나 명확한 후보 유전자를 밝혀내지는 못한 상황이다. 다낭성 난소증후군의 후보 유전자들은 주로 남성호르몬 혹은 대사 작용, 특히 인슐린 작용과 관련된 유전자들로 압축되고 있으며 최근에는 비만, 인슐린 저항성, 대사증후군과 공통적인 관련이 있는 proinflammatory cytokines을 전사하는 유전자들에 관한 보고들도 나오고 있다. 이에 저자들은 현재까지 진행된 연구결과와 문헌들을 고찰하여 다낭성 난소증후군의 병태생리 중 유전적 요인에 대하여 종합적으로 기술하고자 한다.

주관책임자: 최영민, 우) 110-744 서울특별시 종로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실
Tel: (02) 2072-2385, Fax: (02) 762-3599
e-mail: ymchoi@snu.ac.kr

*본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (01-PJ10-PG6-01GN13-0002).

**This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (01-PJ10-PG6-01GN13-0002).

Table 1. Pattern of inheritance in PCOS based on familial studies

Authors	Nation	Diagnostic criteria for PCOS	Pattern of inheritance
Cooper et al. (1988) ¹²	UK	Oligomenorrhea, hirsutism, polycystic ovaries	Autosomal dominant
Ferriman and Purdie (1979) ¹³	UK	Oligomenorrhea and/or hirsutism, polycystic ovaries	Autosomal dominant
Lunde et al. (1989) ¹⁴	Norway	Clinical symptoms and multicystic ovaries	Autosomal dominant
Hague et al. (1988) ¹⁵	UK	Clinical symptoms and polycystic ovaries	Prevalences of polycystic ovaries among siblings exceeded a simple dominant model
Carey et al. (1993) ¹⁶	UK	Polycystic ovaries	Autosomal dominant
Norman et al. (1996) ¹⁷	Australia	Hyperandrogenemia, decreased SHBG and polycystic ovaries	Non-conclusive
Govind et al. (1999) ¹⁸	UK	Polycystic ovaries	Autosomal dominant
Legro et al. (1998) ¹⁹	USA	NICHD (oligomenorrhea and elevated testosterone levels)	Hyperandrogenemia is a dominant trait
Kahsar-Miller et al. (2001) ²⁰	USA	NICHD (oligomenorrhea and hirsutism or elevated testosterone)	Increased prevalence of symptoms in first degree relatives (genetic trait)
Givens JR (1988) ²¹	USA	Oligomenorrhea, hirsutism and polycystic ovaries	X-linked

Jin Ju Kim. The Genetics of the Polycystic Ovary Syndrome. Korean J Reprod Med 2009.

본 론

1. 다낭성 난소증후군의 유전적 요소

다낭성 난소증후군의 가족 내 발생 경향에 대해서는 오래 전부터 인지되어 왔다. 한 twin study에 의하면 다모증이나 여드름이 있으면서 희발월경을 보이는 경우만을 평가했을 때, 약 79%에서 유전적 성향이 관찰되었다고 보고되었다.⁸ 다낭성 난소증후군 여성의 자매에서 인슐린 저항성이나 고안드로겐혈증의 빈도가 높다는 사실을 바탕으로 시행된 다른 연구들에서도 다낭성 난소증후군 여성의 first-degree relative에서 비슷한 정도의 대사이상을 보이는 것으로 드러나 이들에서도 대사성, 심혈관계질환의 위험성이 높아질 수 있다고 보고되었다.

⁹⁻¹¹ 유전방식에서 뚜렷한 멘델의 유전법칙을 보이지 않아 유전학적 이해에 어려움이 있으나 지금까지 보고된 결과들을 보면 autosomal dominant 혹은 X-linked pattern의 유전양식을 보일 가능성이 있으며, 가족연구를 기반으로 다낭성 난소증후군의 유전방식을 보고한 최근의 연구결과들을 표에 정리하였다 (Table 1).

2. 다낭성 난소증후군의 후보 유전자

Reproductive-metabolic abnormality라는 다낭성 난소증후군의 특징과 관련되어 후보 유전자 역시 sex-hormone과 관련된 유전자, 혹은 인슐린 저항성, 대사증후군과 관련된 분야에서 중점적으로 연구되고 있다. 크게 네 가지 분야에서 다양한 결과들이

발표되었으며,²³ 이중 남성호르몬 대사, 생성과 관련된 분야 및 인슐린 작용과 관련된 분야에서 중요한 연구결과들을 제시하고자 한다.

1) Genes involved in sex hormone and hormone regulators

남성호르몬 과다라는 다낭성 난소증후군의 핵심 병태생리와 연관되어, sex hormone 혹은 hormone regulators에 관련된 유전자들과 다낭성 난소증후군에 관한 다양한 결과들이 보고되었다.

(1) Androgen receptor gene CAG repeat microsatellite polymorphism

다낭성 난소증후군의 핵심병태생리는 남성호르몬 과다이며, 남성호르몬의 기본적인 작용기전은 nuclear superfamily에 속하는 androgen receptor (AR)에 결합함으로써 유전자 발현을 조절하는 것이다. X 염색체 장완에 위치한 남성호르몬 수용체 유전자의 N-terminal에는 polyglutamine을 전사하는 CAG 반복 다형성이 존재하며, CAG 반복 다형성 길이와 수용체의 activity 사이에는 역관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서 다낭성 난소증후군 역시 남성호르몬 수용체 유전자 CAG 반복 다형성과 관련이 있을 수 있으며, 이에 관해 현재 약 11개의 결과가 보고되어 있다. Mifsud 등이 최초로 다낭성 난소증후군 환자와 대조군에서 CAG 반복수를 비교한 결과를 발표했으며, 저자들은 환자군과 대조군 사이에 반복수의 차이는 없었으나 혈중 total testosterone이 정상 범위인 다낭성 난소증후군 환자군의 경우, 상승된 환자군에 비하여 더 짧은 반복수를 보여 비록 혈중 남성호르몬 농도는 정상 범위이나 receptor activity가 증가하여 다낭성 난소증후군의 임상양상을 나타낼 것이라고 하였다.²⁴ 이어 Jääskeläinen 등은 106명의 다낭성 난소증후군 환자와 112명의 대조군을 대상으로 분석한 결과 평균 반복수 혹은 분포양상은 환자군과 대조군 사이에 차이가 없었으나 15회 이하의 짧은 반복수를 보이는 여성은 모두 다낭성 난소증후군에 해당하므로 CAG 반복 다형성이 다낭성 난소증후군의 major determinant는

아니지만 일부 여성에서는 의미 있는 modulator로 작용할 것이라고 하였다.²⁵

2008년에 특히 CAG 반복 다형성에 관한 여러 개의 결과가 발표되었는데 이중 330명의 미국인 다낭성 난소증후군 여성과 289명의 대조군을 대상으로 한 Shah 등의 결과 및 180명의 그리스 다낭성 난소증후군 여성과 168명의 대조군을 대상으로 한 Xita 등의 결과에서는 모두 short allele과 다낭성 난소증후군의 연관관계를 보고하였으나,^{26,27} 슬로베니아 여성과 중국 여성을 대상으로 한 연구에서는 다낭성 난소증후군과 무관한 것으로 보고되었다.^{28,29} 그러나 중국 여성을 대상으로 한 연구에서도 CAG repeat가 비록 다낭성 난소증후군의 위험도를 증가시키지는 않으나 혈중 지질대사에 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고되어 다낭성 난소증후군 여성에서 남성호르몬 수용체 유전자 다형성의 역할에 대해서는 지속적인 연구가 필요함을 시사하고 있다.

저자들도 한국인 다낭성 난소증후군 여성 114명과 대조군 여성 204명을 대상으로 남성호르몬 수용체 유전자 CAG 반복 다형성 양상을 분석한 결과, Mifsud 등의²⁴ 결과와 마찬가지로 환자군과 대조군에서 전체적인 반복수 차이는 없었으나 다낭성 난소증후군 환자군 내에서 혈중 free testosterone이 정상 범위인 경우, 상승된 경우에 비하여 더 짧은 CAG 반복수를 보여 역시 다형성 양상과 혈중 남성호르몬과의 연관관계를 시사하였다.³⁰ 이와 같은 결과들을 조합하면 남성호르몬 수용체 유전자 CAG 반복 다형성은 다낭성 난소증후군의 유력한 후보 유전자 중 하나일 가능성이 있을 것으로 사료된다.

(2) Sex hormone-binding globulin (SHBG) gene TAAA repeat polymorphism

다낭성 난소증후군 여성에서는 혈중 SHBG 농도가 감소되어 있으며, SHBG gene promoter 부위의 TAAA 반복 다형성 (located on chromosome 17p13-p12)과 혈중 SHBG 농도와의 관련이 보고된 이후,³³ 다낭성 난소증후군 여성을 대상으로 TAAA 반복 다형성 양상을 분석한 몇몇의 결과가 있으나 아직까지 일관된 결론을 내리지는 못한 상태이다. 연구

결과들을 구체적으로 살펴보면 다음과 같다.

그리스 여성을 대상으로 한 Xita 등의 결과에서는 TAAAA 반복수 8회 기준으로 short allele, long allele로 나누었을 때 long allele의 빈도가 PCOS에서 유의하게 높았고, long allele (8회 이상) genotype을 가진 PCOS 여성에서 short allele genotype을 가진 PCOS 여성보다 유의하게 SHBG 농도가 낮았음을 최초로 보고하였다.³³ 이어 Cousin 등이 다모증 여성을 대상으로 2004년 발표한 연구에서도 역시 long allele (9/9 homozygote)을 가진 경우 short allele (6/6 homozygote)을 가진 경우에 비해 유의하게 SHBG 농도가 낮다고 하여 TAAAA 반복 다형성이 혈중 SHBG 농도에 영향을 미침을 보고하였다.³⁴ 특히 Xita 등은 이어서 2008년 남성호르몬 수용체 유전자 CAG 반복 다형성과 SHBG 유전자 TAAAA 반복 다형성을 동시에 분석한 결과, 다낭성 난소증후군 환자에서 대조군에 비해 SHBG 유전자 TAAAA 반복 다형성에서 8회 이상의 long allele 및 남성호르몬 수용체 유전자에서 20회 이하의 CAG allele 빈도가 높았으며 환자군 내에서 long SHBG-short AR CAG 반복 다형성 조합이 가장 낮은 SHBG 농도, 높은 free testosterone, total testosterone, DHEAS 농도를 보였다고 하였다.²⁷ 비록 Urbanek 등, Ferk 등은 다낭성 난소증후군과 SHBG 유전자 TAAAA 반복 다형성 사이의 연관관계를 발견하지 못했으나,^{35,36} Ferk 등은 역시 반복 다형성과 혈중 SHBG 농도 사이의 관련을 보고하였고,³⁶ 이런 소견들을 종합하면 SHBG 유전자 역시 다낭성 난소증후군의 유력한 후보 유전자일 가능성이 있을 것으로 사료된다.

2) Genes involved in steroid metabolism and biosynthesis

스테로이드 생성과 대사에 관련된 호르몬 유전자 다형성과 다낭성 난소증후군 사이의 연관관계에 관한 다양한 보고들이 있다.

(1) CYP11A1 gene

남성호르몬 합성과 대사에 핵심적인 효소인

P450scc (P450 side chain cleavage enzyme)를 코딩하는 CYP11 α 유전자는 다낭성 난소증후군에서 관찰되는 남성호르몬 과다 생산에 관여할 유전자로 제시되었다.³⁷⁻³⁹ 즉 CYP11 α 유전자의 산물인 cholesterol side chain cleavage enzyme은 모든 steroid 호르몬 합성의 첫 단계이자 rate limiting step인, cholesterol을 pregnenolone으로 전환시키는 단계에 작용하는 호르몬에 해당하며, CYP11 α 유전자의 전사 시작 부위에서 528 bp 상방 (upstream)에 위치하는 (tttta)_n microsatellite 다형성은 다낭성 난소증후군 및 고안드로겐혈증과 연관이 있다고 보고되어,³⁷⁻³⁹ 다낭성 난소증후군의 주요 감수성 유전자 부위 (susceptibility locus)로 제시되었다. 이것은 다낭성 난소증후군의 또 다른 유력한 후보 유전자 중 하나인 insulin gene VNTR과 마찬가지로 유전자 발현을 조절하는 일종의 기능적 다형성 (functional polymorphism)으로 생각할 수 있다.⁴⁰

1997년 Gharani 등이 유럽인을 대상으로 69명의 다낭성 난소증후군 환자, 초음파상 다낭성 난소를 보이나 무증상인 28명, 대조군 42명을 대상으로 남성호르몬 합성과 대사의 2가지 핵심적인 호르몬인 cholesterol side chain cleavage enzyme (cytochrome P450scc)과 aromatase (cytochrome P450arom)를 coding하는 유전자와 다낭성 난소증후군과의 연관성을 조사하였다.³⁸ 그 결과 aromatase 유전자는 연관성이 없었고, cytochrome P450scc을 coding하는 CYP11 α 유전자의 (tttta)_n 다형성이 다낭성 난소증후군과 연관성이 있다고 발표하였다. 그리고 다낭성 난소증후군 환자군과 대조군 모두에서 혈중 testosterone 농도와 CYP11 α 유전자 (tttta)_n 다형성이 연관이 있다고 하였다. 또 다모증 유무에 따라 다낭성 난소증후군 환자를 세분화하였을 때 4 repeat (-) 유전자형과 다모증 사이에 유의한 상관관계가 있었고, 무배란 상태에 따라 다낭성 난소 환자군을 나누어 분석 시에는 유전자형과 상관관계가 없었다고 하여 CYP11 α 유전자의 (tttta)_n 다형성이 다낭성 난소증후군 환자에서 남성호르몬 과다의 주요 원인으로 작용할 것이라고 하였다. 이후 1997년 Franks 등,

2000년 Diamanti-Kandarakis 등도 4 repeat (-) 유전자형이 다낭성 난소증후군 및 고안드로겐혈증과 연관이 있다고 보고하였다.^{37,39} 그러나 2001년 San Millan 등은 다모증 환자에서 CYP11 α 유전자의 (tttta)_n 다형성과 다모증, 고안드로겐혈증과의 연관성을 연구한 결과 서로 연관이 없다고 발표하였고,⁴¹ 2004년 Gaasenbeek 등이 영국인 다낭성 난소증후군 환자 230명, 대조군 331명, 핀란드의 다낭성 난소증후군 환자 527명, 대조군 1062명을 대상으로 대규모 분석을 시행한 결과 환자군과 대조군 사이에 의미 있는 유전자형 분포차이를 발견하지 못하였고, 다형성 양상과 혈중 testosterone 농도와 연관이 없었다고 보고하였다.⁴² 2006년 Wang 등은 중국 여성을 대상으로 201명의 다낭성 난소증후군 환자군과 147명의 대조군에서 분석을 시행한 결과 6 repeat/ 6 repeat 유전자형의 빈도가 환자군과 대조군에서 유의하게 달랐고, 환자군 내에서의 더 높은 체질량 지수 (body mass index)와 연관이 있어 6 repeat allele이 다낭성 난소증후군의 병태생리에 역할을 할 것이라고 하였다.⁴³ 2008년 Pusalkar 등이 인도 여성을 대상으로 100명의 다낭성 난소증후군 환자와 100명의 대조군에서 분석한 결과 환자군과 대조군에서 genotype 분포의 차이는 없었으나 다형성에 따라 혈중 total testosterone 농도에 차이가 있어서 CYP11 α 유전자의 (tttta)_n 다형성과 남성호르몬 농도사이의 연관관계를 제시하였다.⁴⁴

국내에서는 2004년 본 저자들이 90명의 다낭성 난소증후군 환자와 70명의 대조군 여성을 대상으로 CYP11 α 유전자 (tttta)_n 다형성 양상을 분석한 결과 대립 유전자로는 6 repeat가 가장 흔한 빈도를 보여 서양인에서 4 repeat가 가장 흔한 것과는 다른 양상을 보였으며, 4 repeat는 대상군 전체에서 22.5% 빈도로 두 번째로 흔한 대립 유전자였다.⁴⁵ 다낭성 난소증후군 환자군은 대조군보다 4 repeat (-) 유전자형의 빈도가 유의하게 높았으며 환자군 내에서 비교 시 4 repeat (+) 유전자형의 경우 혈중 testosterone 농도가 4 repeat (-) 유전자형에 비하여 유의하게 높았다. 따라서 저자들은 한국인에

서 CYP11 α 유전자 (tttta)_n 다형성은 다낭성 난소증후군과 연관되어 있음을 보고하였다.

(2) CYP17A1 gene

Estrogen biosynthesis에 관여하는 17 α -hydroxylase (CYP17A1) 유전자 다형성은 다양한 인종을 대상으로 한 연구들에서 다낭성 난소증후군과 대조군 사이에 유전자형 분포차이가 없는 것으로 보고되었으나,⁴⁶⁻⁵⁰ 다낭성 난소증후군 환자군 내에서 variant allele을 가진 경우, 가지지 않은 환자군과 비교 시 increased body weight, increased abdominal adiposity, increased metabolic component를 보이는 것으로 보고되어,⁵⁰ 이 다형성은 다낭성 난소증후군의 임상양상과 관련이 있을 것으로 추정된다. 또한 한국인 여성을 대상으로 한 2008년 보고에서 CYP17A1 유전자의 7개의 다형성 분포를 환자군과 대조군에서 비교한 결과 전체적인 유전자형 분포차이는 없었으나 특정 일배체형의 경우 유의한 빈도차이를 보인다고 하였다.⁵¹

(3) CYP19A1 gene

CYP19A1 gene은 androgen에서 estrogen을 생성하는데 핵심적인 역할을 하는 aromatase를 코딩하는 유전자이다. 다낭성 난소증후군 여성과 대조군 여성에서 유전자 분포차이를 연구한 몇몇 결과에서 Gharani 등과 Petry 등은 유의한 분포차이가 없다고 하였으나,^{38,52} 2008년 Xita 등이 중국 여성을 대상으로 한 보고에서는 SHBG gene TAAA 반복 다형성과 synergistic하게 다낭성 난소증후군의 발생에 관여할 것이라고 하였다.⁵³ 또한 Petry 등의 보고에서 비록 유전자 분포차이는 없었으나 CYP19A1 gene 특정 SNP의 경우 다낭성 난소증후군 중증도에 영향을 미친다고 하였다.⁵²

3) Genes involved in type 2 diabetes and cardiovascular disease

인슐린 저항성과 그에 따른 제 2형 당뇨 및 심혈관계 위험도가 다낭성 난소증후군에서 증가한다는 사실을 고려하면 다낭성 난소증후군 여성과 인슐린 작용에 관련된 유전자를 연관짓는 데는 이의가

없어 보인다.

(1) Adiponectin

전통적인 adipocytokine에는 adiponectin과 leptin이 있는데 이들은 모두 비만, 인슐린 저항성, 만성적인 염증상태와 주요한 연관관계가 있는 것으로 인식되고 있으며,⁵⁴ 다낭성 난소증후군 환자들에서 특히 혈중 adiponectin이 감소하는 것으로 알려져 있어 이와 관련된 여러 연구가 발표되었다. Adiponectin 유전자는 염색체 3q27에 위치하고 있으며 몇몇 다형성과 대사증후군, 제 2형 당뇨병, 인슐린 저항성, 다낭성 난소증후군과의 결과가 보고되었다. 이중 exon 2에 위치한 +45 T/G 다형성 및 intron 2에 위치한 +276 G/T 다형성과 제 2형 당뇨병, 인슐린 저항성, 비만과의 관련이 보고되었고, 다낭성 난소증후군에서도 여러 결과가 보고되었다. +45 T/G의 다형성의 경우, 독일 여성, 핀란드 여성, 중국 여성에서는 다낭성 난소증후군과의 연관관계가 보고되었으나,⁵⁵⁻⁵⁷ 그리스 여성 및 다른 서양 여성에서의 연구결과에서는 연관관계가 없는 것으로 보고되었다.⁵⁸⁻⁶⁰ 그러나 그리스 여성을 대상으로 한 결과에서는 비록 다낭성 난소증후군과 대조군에서 다형성 양상의 차이는 없었으나 다형성이 인슐린 농도에 영향을 미치는 것으로 보고되었다.^{58,60}

+276 G/T 다형성의 경우 그리스, 핀란드 및 다른 서양 여성에서의 연구결과에서는 연관관계가 없는 것으로 보고되었으나,^{56,58-60} 최근 중국 여성을 대상으로 한 결과에서는 다낭성 난소증후군과의 연관관계가 보고되었다.⁵⁷ 또한 인슐린 농도, 인슐린 저항성, adiponectin 농도, 체질량 지수와 +276 G/T 다형성과의 연관관계도 보고되었다.^{57,58,60}

(2) Calpain-10

Calpain-10은 non-lysosomal cysteine proteases의 일종으로 신체의 모든 조직에서 발견되나 transcriptional activity는 췌장섬세포 (pancreatic island cells), 근육과 간조직에서 특히 올라가 있으며 이는 인슐린의 분비와 작용, 간에서의 당생산에 calpain이 관여하고 있음을 시사하는 소견이라고 하겠다.⁶¹ 또한 이들은 모두 다낭성 난소증후군의 병태생리와

관련이 있는 작용들이다. Calpain-10을 코딩하는 calpain-10 유전자 (CAPN10)는 염색체 2q37.3에 위치하고 있으며 15개의 exon으로 이루어져 있다. CAPN10 유전자 내의 몇몇 다형성과 다낭성 난소증후군에 관한 결과들이 있는데, 논의의 초점은 CAPN10 UCSNP-43 (rs3792267), UCSNP-19 (rs-3842570), UCSNP-63 (rs5030952) 유전자 다형성에 모아져 있으며, 연구자와 연구대상집단에 따라 서로 결과가 다양하다. UCSNP-44의 경우 스페인 여성에서는 다낭성 난소증후군과 관련이 있는 것으로 나왔으나,⁶² 다른 인종 혹은 유럽 여성을 대상으로 한 보고에서는 무관한 것으로 나왔다.^{55,63,64} UCSNP-43의 경우 여러 연구에서 다낭성 난소증후군과 무관한 것으로 나왔으나,^{55,62-64} 최근 15명의 환자군과 70명의 대조군을 대상으로 한 결과에서는 관련이 있는 것으로 보고되었다.⁶⁵ UCSNP-45, 63의 경우 다낭성 난소증후군과 무관한 것으로 알려졌으나 다모증 등 다낭성 난소증후군의 증상과 관련이 있는 것으로 보고되었다.⁶⁶ 마지막으로 최근에 한국인 다낭성 난소증후군 환자 210명, 대조군 442명에서 CAPN10 UCSNP-43 (allele 1), UCSNP-19 (allele 2), UCSNP-63 (allele 3) 다형성을 조사한 결과가 발표되었는데, 111 haplotype과 111/121과 111/111 diplotype의 경우 다낭성 난소증후군 위험도 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.⁶⁷

(3) Insulin receptor gene

인슐린 작용의 여러 단계 중 다낭성 난소증후군 여성에서 보이는 인슐린 저항성은 주로 insulin receptor signaling 단계에서 특히 postbinding defects에 의한 것으로 보인다.^{70,71} 즉 insulin receptor의 tyrosine residues에서의 autophosphorylation의 결함이 인슐린 저항성의 주 기전으로 제시되고 있다.^{70,71} 인슐린 수용체 유전자 (INSR)는 19번 염색체에 22개의 exons으로 이루어져 있는데, exon 17-21 지역이 insulin signal transduction에 필수적인 tyrosine kinase를 coding하는 부위로 알려져 있어 이 부위의 변이는 인슐린 저항성과 고인슐린혈증을 야기하는 것으로 보고되었다.⁷² 다낭성 난소증후군 여성을 대상

으로 INSR 다형성을 분석한 다수의 보고가 있는데, 3364T/C 다형성의 경우 미국, 중국 여성에서는 다낭성 난소증후군과 상관관계가 있었으며,^{73,74} 특히 중국 여성을 대상으로 한 연구에서는 다형성 양상이 체중, 체질량 지수에 영향을 미치는 것으로 보고되었다.⁷⁴ 그러나 한국 여성에서는 다낭성 난소증후군과 상관관계가 없었다.⁷⁵ 3128T/C 다형성의 경우 중국 여성에서 다낭성 난소증후군의 위험도 및 insulin sensitivity와 관련이 있었으며,⁷⁶ 176477C/T 다형성의 경우 한국 여성에서 다낭성 난소증후군과의 관련이 보고되었다.⁷⁷

(4) Insulin receptor substrate-1, 2 gene

Insulin receptor substrate (IRS) protein에는 IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4의 4개의 종류가 있는데, 특히 IRS-1과 IRS-2가 insulin signal transduction의 key mediator로 알려져 있다.⁷⁸ 따라서 이들 IRS system의 다형성 역시 인슐린 저항성 및 다낭성 난소증후군과 관련이 있을 수 있는데, 특히 가장 흔히 발견되는 다형성인 IRS-1 유전자 glycine to arginine change (Gly972Arg, G972R, rs1801278)를 대상으로 다수의 결과가 발표되었다. 다낭성 난소증후군에서 IRS-1 유전자의 Gly972Arg 다형성 양상은 연구자마다 역시 결과가 다른데, 칠레, 터키, 일본 여성을 대상으로 한 3개의 연구결과에서는 연관관계가 보고된 데 반해,⁷⁹⁻⁸¹ 다른 연구들에서는 상관관계를 발견하지는 못하였다.^{55,82-85} 그러나 인슐린 저항성 등 다낭성 난소증후군의 표현형과의 연관관계를 보고한 연구들도 있고,^{79,82,84,86} 특히 유전자 다형성과 metformin 투여 반응양상과의 연관관계가 터키 여성을 대상으로 한 연구에서 보고되었는데, 이는 metformin이 IRS 단백질의 phosphorylation에 작용하기 때문일 것으로 사료된다.⁸⁷

IRS-2 유전자 다형성의 경우 다낭성 난소증후군과의 연관관계는 없는 것으로 보고되고 있으나,^{55,82,84} 다형성 양상이 혈중 당 수준에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있다.^{82,83}

(5) Peroxisome proliferators-activated receptor-gamma

Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ)는 nuclear receptor의 일종으로 obesity, insulin resistance, cardiovascular disease, adipose tissue formation과 관련이 있으며, 또한 thiazolidinediones (TZDs)와 같은 insulin-sensitizing drugs의 작용부위로 알려져 있다.⁸⁸ PPAR- γ 유전자는 염색체 3p25에 위치하고 있으며 2번째 exon의 Pro12Ala polymorphism (rs-1801282) 다형성에 관한 연구결과가 인슐린 저항성, 제 2형 당뇨, 다낭성 난소증후군을 대상으로 다수 발표되었다. 다낭성 난소증후군에서는 핀란드 여성에서는 연관관계가 있는 것으로 보고되었으나,⁸⁹ 대개의 결과에서는 무관한 것으로 보고되었다.^{55,59,90-92} 그러나 다형성 양상과 다낭성 난소증후군의 표현형, 즉 insulin sensitivity,⁹³ insulin sensitivity 및 hirsutism score,⁹⁴ glucose metabolism⁹⁵과의 연관관계가 알려져 있다. 한국인 여성을 대상으로 한 저자들의 결과에서도 역시 다낭성 난소증후군 환자와 대조군 여성에서 다형성 빈도의 차이가 없었으나 다형성 양상이 혈중 지질수치에 영향을 미칠 수 있는 것으로 나왔다 (Chae 등, on submission).

3. 국내 발표 현황

한국인 다낭성 난소증후군 환자를 대상으로 한 유전연구결과도 다수 발표되었다. 전술한대로 CYP11 α 유전자 (ttta)_n 다형성 양상과 다낭성 난소증후군과의 연관관계가 보고되었고,⁴⁵ androgen receptor gene CAG repeat 다형성과 다낭성 난소증후군 표현형과의 연관관계 역시 보고되었다.³⁰ CAPN-10 유전자의 특정 haplotype과 다낭성 난소증후군 위험도 역시 보고되었으며,⁶⁷ 인슐린 수용체 유전자인 INSR gene 다형성과의 연관관계 역시 보고되었다.⁷⁷ 그 외 한국인 여성에서 유전자 다형성 양상을 분석한 연구결과는 다음과 같다.

Vascular endothelial cell growth factor (VEGF)는 angiogenic factor의 일종으로 난소기질에서의 angiogenesis에 역시 관여하며, 다낭성 난소의 hyper-

thecotic stroma에서 그 발현 수준이 증가하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁰ 난소기질 내 혈관생성 증가는 남성호르몬 생성 장소인 theca interna의 비정상적인 성장을 야기하여, 다낭성 난소증후군에서 보이는 남성호르몬 과다와 난소부피 증가의 원인이 될 수 있을 것이라는 가정하에 Lee 등은 VEGF 유전자에서 10개의 다형성을 환자군과 대조군에서 비교한 결과 2개의 다형성이 다낭성 난소증후군과 유의한 연관관계가 있었다고 보고하였다.¹⁰¹

2009년에 본 저자들은 여성호르몬 수용체 유전자 다형성과 다낭성 난소증후군과의 연관관계를 보고하였다.¹⁰² 정상 난포발달 과정에서 여성호르몬은 pituitary gonadotropin secretion을 담당하며, 난소

조직 내에서 국소적으로는 granulosa cells 증식을 자극하고, FSH and LH에 대한 수용체를 유도하며, granulosa cells에서 gap junction formation을 담당하며, theca cells에 의한 남성호르몬 생성을 억제하는 것으로 알려져 있다. 여성호르몬은 ER- α 와 ER- β 라는 두 가지 종류의 수용체를 통해 작용을 하게 되는데, ER- β knockout mice study 결과 ER- β 는 성분화, 생식능, 수유 등과는 무관하나 정상배란이 일어나는데 핵심적인 역할을 하며,¹⁰³ 또한 인간의 granulosa cells은 ER- β 에 대한 mRNA만을 발현하는 것으로 보고되었다.^{104~106} 이러한 사실들을 감안하면 ER- β 가 난소 내에서 난포성장 및 난자 생성에 핵심적인 역할을 한다고 가정할 수 있으며, 따라서 저자들은

Table 2. Major limitations of genetic studies in PCOS (modified from Unluturk et al., 2007)¹⁰⁸

Lack of universally accepted diagnostic criteria and definition	NICHD criteria Rotterdam criteria AE-PCOS society criteria
Male phenotype?	Premature baldness Increased pilosity Increased DHEAS levels? Exaggerated responses to GnRH and ACTH Insulin resistance, glucose intolerance
PCOS only in reproductive-aged women	Intermediate phenotypes
Relatively small sample size of the study populations	Potential statistical error
One or two variants studied per gene and Lack of replication	
Affected reproduction	Difficulty in studying more than one generation
Nonrandom ascertainment of families	Bias?
Obscurity in the mode of inheritance	Autosomal Dominant Monogenic X-Linked
Variable penetrance and expressivity	Difficulty in assignment of the phenotype (affected versus unaffected)
Locus heterogeneity	
Environmental interactions	Compensatory adaptation?

Jin Ju Kim. The Genetics of the Polycystic Ovary Syndrome. Korean J Reprod Med 2009.

다낭성 난소증후군 환자군과 대조군에서 배란 장애와의 연관관계가 보고된 +1730 G/A 다형성을 비교하였다. 그 결과 다낭성 난소증후군 환자군에서 유의하게 variant A allele의 빈도 및 유전자형의 빈도가 낮아 이 다형성과 다낭성 난소증후군과의 연관관계가 있음을 보고하였다.

이어 2009년 저자들은 early insulin signaling cascade 및 insulin-mediated glucose transport에서 핵심적인 역할을 하는 phosphatidylinositol (PI) 3-kinase 유전자 다형성과 다낭성 난소증후군과의 연관관계를 보고하였다.¹⁰⁷ 즉 phosphatidylinositol (PI) 3-kinase의 p85 α regulatory subunit의 기능에 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려진 Met326Ile 다형성 양상을 환자군과 대조군에서 분석 시 유전자 분포차이는 없었으나, 다형성 양상이 다낭성 난소증후군 환자군 내에서 혈중 17-hydroxyprogesterone 및 free testosterone 농도와 연관이 있는 것으로 보고하였다.

4. 유전연구의 한계

다낭성 난소증후군은 제 2형 당뇨병과 비만과 마찬가지로 유전적 요인과 환경적 요인이 복합된 질환으로 여겨지고 있으며,¹⁰⁸ 다낭성 난소증후군 자체의 복잡한 유전적 요인 외에도 gene-gene 및 gene-environment interaction도 유전학적 연구를 어렵게 하고 있다. 그 외에도 다낭성 난소증후군의 정의 및 진단기준이 연구자마다 달라 연구결과 해석에 어려움이 있으며, 가족 내에서 이환된 남성을 어떻게 정의할 것인가에 대해서도 불분명하다. 또한 지금까지 다낭성 난소증후군 여성을 대상으로 발표된 연구결과가 모두 소규모의 여성만을 대상으로 하고 있으며, 가족 구성원을 대상으로 linkage study를 시도하고자 할 경우 본 증후군에 이환된 여성의 낮은 생식능력으로 인해 큰 규모의 가계도 작성에 어려움이 있으며 이로 인해 가족 구성원 내에서 nonrandom selection이 될 경우 이것 역시 통계적인 bias를 야기할 수 있다. 또한 다낭성 난소증후군은 주로 가임기 여성에서 문제가 되는 경우가 많고, 나이에 따른 표현형 변화로 인해 한 개인의 이환

여부를 지정하는 것이 불명확해질 측면도 있다. 이와 같이 다낭성 난소증후군을 가진 여성의 낮은 생식능력, 남성형 표현형의 부재, 동물 모델의 부재, 나이에 따른 표현형 변화 및 진단기준의 다양성 등이 유전학적 연구의 장애로 작용하고 있다 (Table 2).

결 론

다낭성 난소증후군 여성에서의 유전적 요인에 관해서는 여러 연관연구, 환자-대조군 연구에서 꾸준히 제기되고 있으며 크게 남성호르몬의 작용 및 인슐린 경로에 관련되는 유전자가 주 후보 유전자일 것으로 판단되나 유의한 연관이 있을 것으로 판단되는 유전자가 많지 않고, 또한 연관이 있는 것으로 보고된 유전자도 다른 인구에서 대부분 연관관계가 재현되지는 못하였다. 또한 다양한 유전학적 연관성에 관한 결과들이 보고되고 있으나 아직까지 임상적으로 적용될 수 있는 유전학적 검사는 없는 상태이다. 다낭성 난소증후군의 유전적 요인을 밝히는 데는 여러 제한점이 있으나 다양한 인구에서 더 많은 환자수를 대상으로 할 경우 다낭성 난소증후군의 병태생리와 관련된 유전자를 찾는 데 기여할 수 있을 것으로 사료된다. 원인이 되는 유전자를 규명하고 이러한 소인을 가지는 가계 및 개인을 밝히는 것은 불임, 유방암, 자궁내막암, 당뇨, 비만, 심혈관계질환 위험인자를 조기에 발견하여 주기적인 관리에 위한 다낭성 난소증후군의 장기간 합병증의 발병 위험도를 낮추는데 기여할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-82.
2. Asuncion M, Calvo RM, San Millan 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* 2000; 85: 2434-8.
3. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-10.
 4. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 83-9.
 5. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositol-glycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2001-5.
 6. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: In *Polycystic ovary syndrome* Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, et al., editors. Boston (MA): Blackwell, 1992: 377-84.
 7. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reprod Update* 2003; 9: 505-14.
 8. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2100-4.
 9. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-6.
 10. Kaushal R, Parchure N, Bano G, Kaski JC, Nussey SS. Insulin resistance and endothelial dysfunction in the brothers of Indian subcontinent Asian women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 322-8.
 11. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1275-83.
 12. Cooper DN, Clayton JF. DNA polymorphism and the study of disease associations. *Hum Genet* 1988; 78: 299-312.
 13. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol* 1979; 11: 291-300.
 14. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28: 23-30.
 15. Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol* 1988; 29: 593-605.
 16. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect in polycystic ovaries in a male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 653-8.
 17. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996; 66: 942-7.
 18. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 38-43.
 19. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 14956-60.
 20. 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. *Fertil Steril* 2001; 75: 53-8.
 21. Givens JR. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 771-83.
 22. Roldan B, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Genetic basis of metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome: implications for therapy. *Am J Pharmacogenomics* 2004; 4: 93-107.
 23. Simoni M, Tempfer CB, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 459-84.
 24. Misfud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3484-8.
 25. Jääskeläinen J, Korhonen S, Voutilainen R, Hippeläinen M, Heinonen S. Androgen receptor gene CAG length polymor-

- phism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 1724-8.
26. Shah NA, Antoine HJ, Pall M, Taylor KD, Azziz R, Goodarzi MO. Association of Androgen Receptor CAG Repeat Polymorphism and Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1939-45.
 27. Xita N, Georgiou I, Lazaros L, Psofaki V, Kolios G, Tsatsoulis A. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 693-8.
 28. Ferik P, Perme MP, Teran N, Gersak K. Androgen receptor gene (CAG)n polymorphism in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90: 860-3.
 29. Liu Q, Hong J, Cui B, Zhang Y, Gu W, Chi Z. Androgen receptor gene CAGn trinucleotide repeats polymorphism in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Endocr* 2008; 33: 165-70.
 30. Kim JJ, Chung SH, Choi YM, Yoon SH, SH Kim, Moon SY. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90: 2318-23.
 31. Hickey T, Chandy A, Norman RJ. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 161-5.
 32. Mohlig M, Jurgens A, Spranger J, Hoffmann K, Weickert MO, Schlosser HW, et al. The androgen receptor CAG repeat modifies the impact of testosterone on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 127-30.
 33. Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikyriakidou A, Georgiou I. Association of the (TAAAA)n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5976-80.
 34. Cousin P, Calemard-Michel L, Lejeune H, Raverot G, Yessaad N, Emptoz-Bonneton A, et al. Influence of *SHBG* gene pentanucleotide TAAAA repeat and D327N polymorphism on serum sex hormone-binding globulin concentration in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 917-24.
 35. 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 of the United States of America* 1999; 96: 8573-8.
 36. Ferik P, Teran N, Gersak K. The (TAAAA)n microsatellite polymorphism in the SHBG gene influences serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007; 22: 1031-6.
 37. Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12: 2641-8.
 38. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 397-402.
 39. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, Tsianateli TC, Kouli CR. Microsatellite polymorphism (ttta)(n) at -528 base pairs of gene CYP11alpha influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 735-41.
 40. 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. *Lancet* 1997; 349: 986-90.
 41. San Millan JL, Sancho J, Calvo RM, Escobar-Morreale HF. Role of the pentanucleotide (ttta)(n) polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 2001; 75: 797-802.
 42. Gaasenbeek M, Powell BL, Sovio U, Haddad L, Gharani N, Bennett A, et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2408-13.
 43. Wang Y, Wu X, Cao Y, Yi L, Chen J. A microsatellite polymorphism (ttta)(n) in the promoter of the CYP11a gene in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86: 223-6.
 44. Pusalkar M, Meherji P, Gokral J, Chinnaraj S, Maitra A. CYP11A1 and CYP17 promoter polymorphisms associate with hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008 Aug 23 [Epub ahead of print].
 45. Kim JJ, Choi YM, Yoon SH, Chung SH, Choi DS, Ku SY, et al. CYP11alpha (ttta)n Microsatellite Polymorphism in Korean Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Korean J*

- Fertil Steril 2004; 31: 245-52.
46. Techatrasak K, Conway GS, Rumsby G. Frequency of a polymorphism in the regulatory region of the 17 alpha-hydroxylase-17,20-lyase (CYP17) gene in hyperandrogenic states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 131-4.
 47. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Zapanti ED, Spina GG, Filandra FA, Tsianateli TC, et al. Polymorphism T-->C (-34 bp) of gene CYP17 promoter in Greek patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 431-5.
 48. Marszalek B, Laciniski M, Babych N, Capla E, Biernacka-Lukanty J, Warenik-Szymankiewicz A, et al. Investigations on the genetic polymorphism in the region of CYP17 gene encoding 5'-UTR in patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 123-8.
 49. Kahsar-Miller M, Boots LR, Bartolucci A, Azziz R. Role of a CYP17 polymorphism in the regulation of circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 82: 973-5.
 50. Echiburu B, Perez-Bravo F, Maliqueo M, Sanchez F, Crisosto N, Sir-Petermann T. Polymorphism T --> C (-34 base pairs) of gene CYP17 promoter in women with polycystic ovary syndrome is associated with increased body weight and insulin resistance: a preliminary study. *Metabolism* 2008; 57: 1765-71.
 51. Park JM, Lee EJ, Ramakrishna S, Cha DH, Baek KH. Association study for single nucleotide polymorphisms in the CYP17A1 gene and polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Med* 2008; 22: 249-54.
 52. Petry CJ, Ong KK, Michelmores KF, Artigas S, Wingate DL, Balen AH, et al. Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women. *Hum Reprod* 2005; 20: 1837-43.
 53. Xita N, Georgiou I, Lazaros L, Psafaki V, Kolios G, Tsatsoulis A. The synergistic effect of sex hormone-binding globulin and aromatase genes on polycystic ovary syndrome phenotype. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 861-5.
 54. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-83.
 55. Haap M, Machicao F, Stefan N, Thamer C, Tschrutter O, Schnuck F, et al. Genetic determinants of insulin action in polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 275-81.
 56. Heinonen S, Korhonen S, Helisalmi S, Koivunen R, Tapanainen J, Hippelainen M, et al. Associations between two single nucleotide polymorphisms in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 165-9.
 57. Zhang N, Shi YH, Hao CF, Gu HF, Li Y, Zhao YR, et al. Association of +45G15G(T/G) and +276(G/T) polymorphisms in the ADIPOQ gene with polycystic ovary syndrome among Han Chinese women. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 255-60.
 58. Panidis D, Kourtis A, Kukuvtis A, Farmakiotis D, Xita N, Georgiou I, et al. Association of the T45G polymorphism in exon 2 of the adiponectin gene with polycystic ovary syndrome: role of Delta4-androstenedione. *Hum Reprod* 2004; 19: 1728-33.
 59. San Millan JL, Corton M, Villuendas G, Sancho J, Peral B, Escobar-Morreale HF. Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2640-6.
 60. Xita N, Georgiou I, Chatzikiyriakidou A, Vounatsou M, Papassotiriou GP, Papassotiriou I, et al. Effect of adiponectin gene polymorphisms on circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51: 416-23.
 61. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000; 26: 163-75.
 62. Gonzalez A, Abril E, Roca A, Aragon MJ, Figueroa MJ, Velarde P, et al. Specific CAPN10 gene haplotypes influence the clinical profile of polycystic ovary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5529-36.
 63. Ehrmann DA, Schwarz PE, Hara M, Tang X, Horikawa Y, Imperial J, et al. Relationship of calpain-10 genotype to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1669-73.
 64. Haddad L, Evans JC, Gharani N, Robertson C, Rush K, Wiltshire S, et al. Variation within the type 2 diabetes susceptibility gene calpain-10 and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2606-10.
 65. Marquez JL, Pacheco A, Valdes P, Salazar LA. Association between CAPN10 UCSNP-43 gene polymorphism and

- polycystic ovary syndrome in Chilean women. *Clin Chim Acta* 200; 398: 5-9.
66. Escobar-Morreale HF, Peral B, Villuendas G, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. Common single nucleotide polymorphisms in intron 3 of the calpain-10 gene influence hirsutism. *Fertil Steril* 2002; 77: 581-7.
 67. Lee JY, Lee WJ, Hur SE, Sung YA, Chung HW. 111/121 diplotype of Calpain-10 is associated with the risk of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Fertil Steril* 2008 Aug 11[Epub ahead of print].
 68. Wiltgen D, Furtado L, Kohek MB, Spritzer PM. CAPN10 UCSNP-43, UCSNP-19 and UCSNP-63 polymorphisms and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 173-8.
 69. Vollmert C, Hahn S, Lamina C, Huth C, Kolz M, Schopfer-Wendels A, et al. Calpain-10 variants and haplotypes are associated with polycystic ovary syndrome in Caucasians. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E836-44.
 70. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
 71. Azziz R. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and molecular defects of insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4085-7.
 72. Krook A, Kumar S, Laing I, Boulton AJ, Wass JA, O'Rahilly S. Molecular scanning of the insulin receptor gene in syndromes of insulin resistance. *Diabetes* 1994; 43: 357-68.
 73. Siegel S, Futterweit W, Davies TF, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva R, et al. A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78: 1240-3.
 74. Chen ZJ, Shi YH, Zhao YR, Li Y, Tang R, Zhao LX, et al. Correlation between single nucleotide polymorphism of insulin receptor gene with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004; 39: 582-5.
 75. Lee EJ, Yoo KJ, Kim SJ, Lee SH, Cha KY, Baek KH. Single nucleotide polymorphism in exon 17 of the insulin receptor gene is not associated with polycystic ovary syndrome in a Korean population. *Fertil Steril* 2006; 86: 380-4.
 76. Jin L, Zhu XM, Luo Q, Qian Y, Jin F, Huang HF. A novel SNP at exon 17 of INSR is associated with decreased insulin sensitivity in Chinese women with PCOS. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 151-5.
 77. Lee EJ, Oh B, Lee JY, Kimm K, Lee SH, Baek KH. A novel single nucleotide polymorphism of INSR gene for polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 1213-20.
 78. Sesti G, Federici M, Hribal ML, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R. Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. *FASEB J* 2001; 15: 2099-111.
 79. Sir-Petermann T, Angel B, Maliqueo M, Santos JL, Riesco MV, Toloza H, et al. Insulin secretion in women who have polycystic ovary syndrome and carry the Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 in response to a high-glycemic or low-glycemic carbohydrate load. *Nutrition* 2004; 20: 905-10.
 80. 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. *Fertil Steril* 2005; 84: 407-12.
 81. Baba T, Endo T, Sata F, Honnma H, Kitajima Y, Hayashi T, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with genetic polymorphism in the insulin signaling gene IRS-1 but not ENPP1 in a Japanese population. *Life Sci* 2007; 16: 850-4.
 82. 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: 2164-8.
 83. Ehrmann DA, Tang X, Yoshiuchi I, Cox NJ, Bell GI. Relationship of insulin receptor substrate-1 and -2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4297-300.
 84. Villuendas G, Botella-Carretero JI, Roldan B, Sancho J, Escobar-Morreale HF, et al. Polymorphisms in the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene and the insulin receptor substrate-2 (IRS-2) gene influence glucose homeostasis and body mass index in women with polycystic ovary syndrome and non-hyperandrogenic controls. *Hum Reprod* 2005; 20: 3184-91.
 85. Valdes P, Cerda A, Barrenechea C, Kehr M, Soto C, Salazar LA. No association between common Gly972Arg variant of the insulin receptor substrate-1 and polycystic ovary syndrome in Southern Chilean women. *Clin Chim Acta* 2008; 390: 63-6.
 86. Witchel SF, Khasar-Miller M, Aston CE, White C, Azziz R. Prevalence of CYP21 mutations and IRS1 variant among

- women with polycystic ovary syndrome and adrenal androgen excess. *Fertil Steril* 2005; 83: 371-5.
87. Ertunc D, Tok EC, Aktas A, Erdal EM, Dilek S. The importance of IRS-1 Gly972Arg polymorphism in evaluating the response to metformin treatment in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 1207-12.
 88. Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPARgamma. *Cell* 2005; 123: 993-9.
 89. Korhonen S, Heinonen S, Hiltunen M, Helisalml S, Hippelainen M, Koivunen R, et al. Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 540-3.
 90. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Labella D, Russo T, et al. Lack of an association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene Pro12Ala polymorphism and adiponectin levels in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5110-5.
 91. Wang Y, Wu X, Cao Y, Yi L, Fan H, Chen J. Polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and its coactivator-1alpha genes in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 85: 1536-40.
 92. Antoine HJ, Pall M, Trader BC, Chen YD, Azziz R, Goodarzi MO. Genetic variants in peroxisome proliferator-activated receptor gamma influence insulin resistance and testosterone levels in normal women, but not those with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87: 862-9.
 93. Hara M, Alcoser SY, Qaadir A, Beiswenger KK, Cox NJ, Ehrmann DA. Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro(12)Ala polymorphism in the PPARgamma gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 772-5.
 94. Hahn S, Fingerhut A, Khomtsiv U, Khomtsiv L, Tan S, Quadbeck B, et al. The peroxisome proliferator activated receptor gamma Pro12Ala polymorphism is associated with a lower hirsutism score and increased insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 573-9.
 95. Tok EC, Aktas A, Ertunc D, Erdal EM, Dilek S. Evaluation of glucose metabolism and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome on the basis of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma2 Pro12Ala genotype. *Hum Reprod* 2005; 20: 1590-5.
 99. Erdogan M, Karadeniz M, Berdeli A, Alper G, Caglayan O, Yilmaz C. The relationship of the interleukin-6 -174 G>C gene polymorphism with oxidative stress markers in Turkish polycystic ovary syndrome patients. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 624-9.
 100. Kamat BR, Brown LF, Manseau EJ, Senger DR, Dvorak HF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human granulosa and theca lutein cells. Role in corpus luteum development. *Am J Pathol* 1995; 146: 157-65.
 101. Lee EJ, Oh BS, Lee JY, Kim K, Park JM, Baek KH. Association study between single nucleotide polymorphisms in the VEGF gene and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 1751-9.
 102. Kim JJ, Choi YM, Choung SH, Yoon SH, Lee GH, Moon SY. Estrogen receptor beta gene +1730 G/A polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009 Jan 29 [Epub ahead of print].
 103. Kregel JH, Hodgin JB, Couse JF, Enmark E, Wagner M, Mahler JF, et al. Generation and reproductive phenotypes of mice lacking estrogen receptor-beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15677-82.
 104. Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4258-65.
 105. Duffy DM, Chaffin CL, Stouffer RL. Expression of estrogen receptor alpha and beta in the rhesus monkey corpus luteum during the menstrual cycle: regulation by luteinizing hormone and progesterone. *Endocrinology* 2000; 141: 1711-7.
 106. Hosokawa K, Ottander U, Wahlberg P, Ny T, Cajander S, Olofsson IJ. Dominant expression and distribution of oestrogen receptor beta over oestrogen alpha in the human corpus luteum. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 137-45.
 107. Kim JJ, Choi YM, Hong MA, Hwang SS, Yoon SH, Chae SJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase p85a regulatory subunit gene Met326Ile polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009 Feb 13 [Epub ahead of print].
 108. Unluturk U, Harmanci A, Kocacafe C, Yildiz BO. The Genetic Basis of the Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPAR-gamma Research 2007; 2007: 49109.