

## 한국 여성의 정상 임신과 임신성 당 대사 이상에서 아디포카인의 변화

미즈메디병원 내과학교실<sup>1</sup>, (주) 인토토 스포츠의학연구센터<sup>2</sup>, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실<sup>3</sup>

오은숙<sup>1</sup> · 한정희<sup>1</sup> · 한성민<sup>1</sup> · 임지애<sup>2</sup> · 이은정<sup>3</sup> · 박철영<sup>3</sup> · 오기원<sup>3</sup> · 이원영<sup>3</sup>

### Adipokine Concentrations in Pregnant Korean Women with Normal Glucose Tolerance and Gestational Diabetes Mellitus

Eun Suk Oh<sup>1</sup>, Jung Hee Han<sup>1</sup>, Sung Min Han<sup>1</sup>, Jee Aee Im<sup>2</sup>, Eun Jung Rhee<sup>3</sup>, Cheol Young Park<sup>3</sup>, Ki Won Oh<sup>3</sup>, Won Young Lee<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, MizMedi Hospital,

<sup>2</sup>Department of Sport and Medicine Research Center, INTOTO inc.,

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

#### Abstract

**Background:** The aims of this study were to compare adipokine concentrations of pregnant women in the 24<sup>th</sup>~28<sup>th</sup> weeks of gestation to those of non-pregnant women. We compared the concentrations of adipokines in women with gestational diabetes mellitus (GDM), gestational impaired glucose tolerance (GIGT) and normal glucose tolerance (NGT). We also investigated the role of adipokines in the development of gestational glucose intolerance.

**Methods:** We surveyed 129 pregnant women who underwent a 100 g oral glucose tolerance test (OGTT) during the 24<sup>th</sup>~28<sup>th</sup> weeks of gestation. Participants were classified into three groups: (1) NGT (n = 40), (2) GIGT (n = 45), and (3) GDM (n = 44). Pregnant subjects with NGT were matched to non-pregnant controls for BMI and age (n = 41).

**Results:** Pregnant women with NGT exhibited significantly decreased adiponectin levels and elevated leptin levels compared to non-pregnant controls. Mean plasma resistin levels were significantly higher in women with GDM and GIGT than in women with NGT. Resistin and fasting glucose were significant predictors for the development of gestational glucose intolerance.

**Conclusion:** Plasma adiponectin levels were decreased and leptin levels were increased in pregnant subjects with NGT compared to BMI and age matched non-pregnant controls. Women with GDM and GIGT exhibit significantly elevated concentrations of resistin compared with women with NGT. Increased resistin levels were also associated with the development of gestational glucose intolerance. Resistin may play an important role on the development of gestational glucose intolerance in Korean women. (Korean Diabetes J 33:279-288, 2009)

**Key words:** Adiponectin, Gestational diabetes, Leptin, Resistin

접수일자: 2009년 4월 8일, 통과일자: 2009년 7월 13일

교신저자: 이원영, 성균관대 내과학교실, E-mail: drlwy@hanmail.net

## 서 론

임신 기간동안 태아에게 지속적인 에너지 공급과 모체의 수유준비를 위해 에너지 대사에 많은 변화가 일어난다. 임신 기간이 진행되면서 인슐린감수성은 점차로 감소되며, 이 변화는 임신성 당뇨병에서 더 두드러지게 나타난다. 모체의 비만도의 증가와 프로락틴, placental lactogen, 스테로이드 호르몬과 같은 태반에서 생성된 호르몬들이 인슐린저항성에 기여하는 것으로 알려져 있으나, 이들 호르몬과 임신 중의 인슐린저항성 사이의 연관성은 높지 않은 것으로 밝혀지고 있다<sup>1,2)</sup>.

최근 지방세포에서 유래하는 아디포카인들이 인슐린감수성 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다. 임신 중 증가되는 비만도는 지방 조직에서 아디포카인의 변화를 일으켜 임신기간 동안의 인슐린저항성에 중요한 역할을 할 것으로 여겨지며, 아디포넥틴, 렙틴 및 레지스틴은 지방 조직뿐만 아니라 태반에서도 생성되는 것으로 밝혀졌다<sup>3)</sup>.

아디포넥틴은 지방조직에서 생성되는 호르몬으로 근육에서 당 흡수를 증가시키고, 간에서의 당 신생성을 감소시킴으로써 인슐린감수성을 증가시키며, 인슐린저항성 상태에서 그 농도가 감소되는 것으로 알려져 있다<sup>4)</sup>. 임신이 진행될수록 백색지방조직의 아디포넥틴 mRNA 수치 및 모체의 혈중 아디포넥틴 농도가 감소된다<sup>5-7)</sup>. 임신성 당뇨병을 가진 임신부에서 혈중 아디포넥틴 농도는 제2형 당뇨병과 비만에 서와 마찬가지로 감소되어 있다고 보고되고 있다<sup>6)</sup>.

렙틴 역시 지방세포에서 분비되며, 음식 섭취와 에너지 균형 조절, 당 대사 및 생식에도 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>8)</sup>. 렙틴은 또한 태반에서 생산되어 모체와 태아에게로 분비되며<sup>9)</sup>, 임신이 진행되면서 모체의 혈중 렙틴 농도가 증가되고 분만 후 24시간 내에 임신 전 수치로 감소되는 것으로 보아 임신 동안의 모체의 혈중 렙틴의 기원에 태반의 역할이 크리라 여겨진다<sup>10)</sup>. 하지만 임신성 당뇨병을 가진 임신부의 혈중 렙틴 농도에 관하여는 이견이 많은 상태이다<sup>11-13)</sup>.

레지스틴은 역시 지방세포에서 분비되는 단백질로, 지방세포와 근육세포에 의한 당 섭취를 저해하고, 간에서의 인슐린저항성을 유발하는 것으로 알려지고 있다. 동물실험에서는 인슐린저항성을 유발하는 것으로 알려져 있으나<sup>14)</sup>, 사람에서의 역할은 이견이 있는 상태이다. 레지스틴도 태반에서 발현되며<sup>15)</sup>, 임신 3분기에 혈중 농도는 증가되는 것으로 보고되고 있다<sup>16)</sup>. 하지만 임신성 당뇨병에서의 레지스틴의 역할에 대한 보고는 드물며 이견이 있는 상태이다<sup>17,18)</sup>.

현재까지 한국여성의 임신에 따른 아디포카인의 변화에

대한 연구는 없는 실정이다. 본 연구에서는 정상 당 대사를 가진 임신부의 아디포카인의 농도를 비임신군과 비교하여 임신으로 인한 아디포카인의 변화를 관찰하고, 임신성 내당능 장애나 임신성 당뇨병을 가진 임신부와 정상 당 대사를 가진 임신부의 혈중 아디포카인의 농도를 비교하여 보았다. 또한 당 대사에 영향을 미치는 아디포카인을 알아보고, 아디포카인의 혈중 농도에 영향을 미치는 인자들도 알아보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2003년 9월부터 2004년 7월까지 미즈메디병원에 내원하여 100 g 경구 당 부하 검사를 시행한 임신 24~28주의 임신부 중 동의서를 작성한 임신부를 대상으로 하였다. 100 g 경구 당 부하검사에 따라, 정상 내당능을 가진 임신부(Normal glucose tolerance, NGT, n = 40), 임신성 내당능 장애(Gestational impaired glucose tolerance, GIGT, n = 45)를 가진 임신부, 임신성 당뇨병(Gestational diabetes mellitus, GDM, n = 44)을 가진 임신부로 3군으로 분류하였다. 비 임신 대조군으로는 같은 기간 미즈메디병원 건강검진 센터에 내원한 여성 중, NGT군과 임신 전 체질량지수(body mass index, BMI)와 나이가 일치된 여성 41명으로 하였다.

임신성 당뇨병의 기준은 미국 당뇨병학회의 기준에 따랐으며, 공복 혈당 95 mg/dL, 당 부하 1시간 후 180 mg/dL, 2시간 후 155 mg/dL, 3시간 후 140 mg/dL를 기준으로 2개 이상 기준치 이상인 경우를 GDM군, 1개 수치가 기준치 이상인 경우를 GIGT군으로 정의하였다. 제2형 당뇨병, 고혈압, 자간전증, 다낭성 난소증후군, 만성 전신성 염증질환의 병력이 있거나, 현재 스테로이드를 사용중인 여성은 제외하였다. GDM군 중에서 진단 당시 인슐린 치료를 요하는 임신부는 없었다. 본 연구는 미즈메디병원 윤리위원회의 승인을 받았다.

### 2. 연구방법

임신 전 BMI는 임신 전의 체중(kg)/[신장(m)]<sup>2</sup>의 공식으로 계산하였고, 임신 기간 동안의 체중증가, 과거 병력, 과거 거대아 분만력 및 가족력을 기록하였다. 100 g 경구 당 부하 검사 때의 공복 검체로 혈당, 인슐린, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤, 아디포넥틴, 레지스틴, 렙틴 및 hs-CRP를 측정하였다.

아디포넥틴(Inter-assay CV : 4.63%. Intra-assay CV :

2.72%), 렙틴(Inter-assay CV : 4.4%. Intra-assay CV : 3.73%), 레지스틴(Inter-assay CV : 5.6%. Intra-assay CV : 3.73%)은 모두 ELISA 방법을 이용하여 측정하였고(AdipoGen, Seoul, Korea), 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤과 hs-CRP는 ADIVA 1650 chemistry (Siemens, Tarrytown, NY, USA)로 측정하였다. 저밀도 콜레스테롤은 Friedewald's formula로 계산하였다. 공복 인슐린 농도는 전기화학발색 면역검사법(Roche, Indianapolis, IN, USA)으로 검사하였다. 인슐린저항성 지표로는 HOMA-IR (Homeostasis model for insulin resistance), 중성지방/고밀도 콜레스테롤 비, 공복 혈중 인슐린 농도로 하였다. HOMA-IR은 아래와 같이 계산하였다.  $HOMA-IR = \text{Fasting glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulin (mU/mL)} / 22.5^{19}$ . HOMA2%B는 HOMA 2 Computer Model ([www.dtu.ox.ac.uk/homa](http://www.dtu.ox.ac.uk/homa))을 이용하여 계산하였다.

### 3. 통계분석

모든 자료의 통계처리는 SPSS Window 10.0 package를 이용하였으며, 기술 통계값은 평균과 표준편차로 표현하였다. NGT군과 비임신군의 자료는 t-test를 이용하여 비교하

였으며, 정규분포를 따르지 않는 경우 Mann-Whitney U검증을 시행하였다. NGT군, GIGT군, GDM군의 세 군 간의 비교는 ANOVA test를 이용하였다. 아디포카인과 당, 지질 농도 및 임상지표가 임신성 당 대사 이상의 발생에 미치는 영향은 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. 각 아디포카인과 인슐린저항성지표 및 당, 지질농도의 관계는 Pearson 상관관계분석을 시행하였고, 각 아디포카인 농도에 미치는 독립 변수들은 다중회귀분석을 이용하여 알아보았다. *P*-value가 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 정상 임신이 인슐린저항성과 아디포카인, hs-CRP 농도에 미치는 영향: NGT군과 비임신군과의 비교

정상 내당능을 가진 임신부군(NGT)을 대조군으로, 또 나 이와 BMI가 일치되며, 과거 당뇨병력이 없는 임신하지 않은 여성을 대조군으로 하여, 혈당, 지질대사, 인슐린저항성, 아디포카인 농도 및 hs-CRP를 비교하였다(Table 1). 임신 중 공복 혈당은 감소되고, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도

**Table 1.** Comparison of anthropometric and biomedical characteristics of non-pregnant subjects and pregnant women with normal glucose tolerance

Variables	Non-pregnant Group (n = 41)	Normal Glucose Tolerant Pregnant Group (n = 40)	<i>P</i>
Age (years)	31.2 ± 3.6	30.6 ± 2.9	0.4
Pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.4 ± 2.4	21.7 ± 3.2	0.54
BMI on sampling day (kg/m <sup>2</sup> )		24.3 ± 3.2	
Fasting glucose (mg/dL)	85.9 ± 6.5	79.5 ± 5.9	< 0.01
Total cholesterol (mg/dL)	183.2 ± 28.8	226.4 ± 34.1	< 0.01
Triglyceride (mg/dL)	82.2 ± 28.4	167.8 ± 56.9	< 0.01
HDL-cholesterol (mg/dL)	56.7 ± 11.7	70.6 ± 14.2	< 0.01
LDL-cholesterol (mg/dL)	110.1 ± 27.5	122.2 ± 29.5	0.059
Fasting Insulin (uIU/mL)	5.2 ± 2.4	6.9 ± 2.8	< 0.01
HOMA-IR	1.1 ± 0.5	1.3 ± 0.5	0.13
TG/HDL ratio	1.5 ± 0.8	2.5 ± 1.1	< 0.01
HOMA2%B	79.6 ± 21.7	127.8 ± 49.7	< 0.01
Adiponectin (ug/mL)	4.7 ± 2.8	3.0 ± 2.5	< 0.01
Leptin (ng/mL)	8.3 ± 5.5	14.9 ± 7.3	< 0.01
Resistin (ng/mL)	2.8 ± 2.2	3.4 ± 1.8	0.18
hs-CRP (mg/dL)	0.03 ± 0.06	0.29 ± 0.59	< 0.01

Data are means ± standard deviation. *P*-values are calculated by t-test analysis. BMI, body mass index; HDL-cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model for insulin resistance; HOMA2%B, percent B-cell function calculated using the HOMA2 Computer model; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein; LDL-cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride.

콜레스테롤은 증가되었다. 임신 24~28주에 공복 인슐린과 중성지방/고밀도 콜레스테롤 비는 증가되어 있어 인슐린저항성이 증가되어 있음을 알 수 있었다. HOMA2%B를 이용하여 알아본 베타세포기능은 임신군에서 의미있게 증가되어 있었다. 임신군에서 비임신군에 비해 아디포넥틴은 감소되고, 렙틴은 의미있게 증가되었다. 레지스틴은 두 군 간에 차이가 없었다. hs-CRP은 임신군에서 의미있게 증가되었다.

## 2. 임신성 당뇨병, 임신성 내당능 장애, 정상 내당능을 가진 임신부의 임상지표, 당대사, 지질, 아디포카인의 농도 비교

GDM, GIGT, NGT를 가진 임신부의 나이, 임신 전 BMI, 임신 24~28주 채혈 당시의 BMI, 임신 24~28주까지의 체중증가는 세 군 간 의미 있는 차이는 없었다. 당뇨병의 가족력은 NGT군에서 7.5%, GIGT군에서는 20.4%, GDM군에서는 36.4%로 GIGT와 GDM군에서 의미있게 증가되

어 있었다. 공복 혈당, 50 g 당 부하 1시간째 혈당, 100 g 경구 당 부하 검사 시의 AUCG (the area under curve for glucose), 당화혈색소 모두 세 군 간 의미 있는 차이가 있었다. 중성지방은 GDM군에서 NGT군에 비해 증가되어 있었다. HOMA-IR과 중성지방/고밀도 콜레스테롤 비는 GDM군에서 NGT군과 GIGT군에 비해 증가되어 있었다. HOMA2%B는 세 군 간 의미있는 차이는 없었다. 레지스틴은 GIGT군과 GDM군에서 NGT군에 비해 의미있게 증가되어 있었다. 아디포넥틴, 렙틴 및 hs-CRP는 세 군 간 차이는 없었다(Table 2).

## 3. 임신성 당 대사 이상에 영향을 미치는 변수 분석

임신성 당 대사 이상 발생에 영향을 미치는 인자들을 알아보기 위하여, 임신성 내당능 장애와 임신성 당뇨병의 발생을 종속변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 레지스틴과 공복 혈당의 증가가 임신성 내당능 장애와 임신성

**Table 2.** Comparison of clinical characteristics and the concentrations of plasma glucose, lipid, adipokines, hs-CRP and insulin resistance index according to glucose metabolism status

Variables	NGT (n = 40)	GIGT (n = 45)	GDM (n = 40)	P
Age (years)	30.6 ± 2.9	31.6 ± 3.3	30.8 ± 3.8	0.305
pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.7 ± 3.0	22.2 ± 3.4	23.0 ± 3.7	0.213
BMI on sample day (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 3.2	25.3 ± 3.5	25.9 ± 3.5	0.273
Wt. gain in pregnancy (kg)	7.0 ± 4.6	7.8 ± 3.4	6.7 ± 4.4	0.423
Family history (%)	7.5	20.4	36.4	< 0.01
Fasting glucose (mg/dL)	75.5 ± 8.1	78.6 ± 10.0	83.3 ± 13.1	< 0.01
Glucose GCT (mg/dL)	139.3 ± 11.8	146.2 ± 20.1	158.4 ± 20.2	< 0.01
AUCG during 100 g OGTT (mg/dL per 3h)	345.6 ± 47.1	416.2 ± 28.5	484.2 ± 41.9	< 0.01
HbA1c (%)	4.9 ± 0.3	5.1 ± 0.4	5.3 ± 0.5	< 0.01
Total cholesterol (mg/dL)	226.4 ± 34.1	225.0 ± 36.6	230.5 ± 43.0	0.77
Triglyceride (mg/dL)	167.8 ± 56.9	190.1 ± 56.6	232.2 ± 151.1	0.01
HDL cholesterol (mg/dL)	70.6 ± 14.2	68.9 ± 13.3	66.9 ± 13.6	0.47
LDL cholesterol (mg/dL)	122.2 ± 29.5	118.1 ± 30.2	117.2 ± 32.3	0.7
Insulin (uIU/mL)	6.9 ± 2.8	6.5 ± 3.3	7.9 ± 4.6	0.20
HOMA-IR	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.7	1.6 ± 0.8	0.04
TG/HDL ratio	2.5 ± 1.1	2.9 ± 1.1	3.5 ± 2.0	< 0.01
HOMA2%B	127.8 ± 49.7	112.7 ± 42.4	112.1 ± 39.3	0.18
Adiponectin (ug/mL)	3.0 ± 2.5	3.9 ± 1.6	3.5 ± 1.5	0.11
Leptin (ng/mL)	14.9 ± 7.3	14.5 ± 8.3	17.3 ± 7.7	0.19
Resistin (ng/mL)	3.4 ± 1.8	5.1 ± 3.0	5.1 ± 2.7	< 0.01
hs-CRP (mg/dL)	0.3 ± 0.6	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.7	0.37

Data are means ± standard deviation. P-values are calculated by one-way ANOVA. AUCG, the area under curve for glucose; BMI, body mass index; GDM, Group of women with gestational diabetes mellitus; GIGT, Group of women with gestational impaired glucose tolerance; Glucose GCT, glucose after load of 50 g glucose during glucose challenge test; HDL-cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model for insulin resistance; HOMA2%B, percent B-cell function calculated using the HOMA2 Computer model; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein; LDL-cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; NGT, Group of pregnant women with normal glucose tolerance; OGTT, oral glucose tolerance test; TG, triglyceride.

**Table 3.** Multiple logistic regression analysis to identify factors for the development of gestational impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus

Variables	B	S.E.	Exp (B)	Sig.
Age	0.082	0.071	1.085	0.25
BMI	0.063	0.083	1.065	0.44
Fasting glucose	0.045	0.022	1.046	0.04
Fasting insulin	-0.072	0.081	0.931	0.38
Triglyceride	0.006	0.004	1.006	0.09
Family History	1.348	0.708	3.851	0.06
Resistin	0.326	0.109	1.386	0.003

BMI, body mass index.

**Table 4.** Factors correlated with the plasma levels of adipokines determined by regression analysis

	Adiponectin		Leptin		Resistin	
	Simple	Stepwise	Simple	Stepwise	Simple	Stepwise
Age	0.17	NA	-0.27 <sup>*</sup>	-0.25 <sup>*</sup>	-0.16	NA
BMI on sample day	-0.26 <sup>†</sup>	NA	0.57 <sup>‡</sup>	0.71 <sup>‡</sup>	-0.02	NA
Fasting glucose	-0.06	NA	0.33 <sup>‡</sup>	NA	0.03	NA
Fasting insulin	-0.33 <sup>‡</sup>	-0.15 <sup>†</sup>	0.58 <sup>‡</sup>	NA	-0.02	NA
HOMA IR	-0.30 <sup>‡</sup>	NA	0.57 <sup>‡</sup>	3.79 <sup>‡</sup>	-0.02	NA
HOMA2%B	-0.26 <sup>†</sup>	NA	0.30 <sup>‡</sup>	NA	-0.04	NA
Total cholesterol	0.23 <sup>†</sup>	NA	-0.06	NA	-0.04	NA
Triglyceride	-0.29 <sup>‡</sup>	-0.03 <sup>‡</sup>	0.17	0.03	0.13	0.01
HDL cholesterol	0.28 <sup>†</sup>	0.04 <sup>*</sup>	-0.06	NA	-0.20 <sup>*</sup>	NA
TG/HDL ratio	-0.30 <sup>‡</sup>	0.99 <sup>†</sup>	0.15	NA	0.16	NA
HbA1c	-0.07	NA	0.39 <sup>‡</sup>	NA	0.07	NA
hs-CRP	-0.06	NA	0.20 <sup>*</sup>	NA	-0.05	NA
Adiponectin	-	-	-0.27 <sup>†</sup>	NA	0.02	NA
Leptin	-0.27 <sup>†</sup>	NA	-	-	-0.09	NA
Resistin	0.02	NA	-0.09	NA	-	-
0hr Glucose <sub>OGTT</sub>	-0.06	NA	0.33 <sup>‡</sup>	NA	0.04	NA
1hr Glucose <sub>OGTT</sub>	0.02	NA	0.14	NA	0.22 <sup>*</sup>	NA
2hr Glucose <sub>OGTT</sub>	0.19	0.01 <sup>*</sup>	0.04	NA	0.27 <sup>†</sup>	0.023 <sup>‡</sup>
3hr Glucose <sub>OGTT</sub>	0.15	NA	0.11	0.07 <sup>†</sup>	0.26 <sup>†</sup>	NA
AUCG	0.08	NA	0.14	NA	0.28 <sup>†</sup>	NA
r <sup>2</sup> of the test	-	0.84	-	0.92	-	0.76

Correlation coefficient (r) are shown. \*  $P < 0.05$ , <sup>†</sup>  $P < 0.01$ , <sup>‡</sup>  $P < 0.001$ . Correlation coefficients and  $P$  values were calculated using Pearson correlation analysis. Multiple regression analysis was done with stepwise method. Parameters indicated by NA are those not accepted as significant for stepwise multiple regression analysis. AUCG, the area under curve for glucose; BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; HDL cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; HOMA IR, homeostasis model for insulin resistance; HOMA2%B, percent B-cell function calculated using the HOMA2 Computer model; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein; TG, triglyceride.

당뇨병의 발생에 기여하는 주요 인자였다(Table 3).

#### 4. 혈중 아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴과 인슐린저항성, 당, 지질 농도와의 상관관계

혈중 아디포넥틴은 BMI, 중성지방, 공복 인슐린, HOMA-IR, HOMA2%B 중성지방/고밀도 콜레스테롤 비, 렙틴과 음의 상관관계를, 고밀도 콜레스테롤과 양의 상관관

계를 보였다. 중성지방, 고밀도 콜레스테롤, 공복 인슐린, 중성지방/고밀도 콜레스테롤 비, 100 g 경구 당 부하 검사 2 시간째 혈당의 아디포넥틴의 설명력은 84%였다. 혈중 렙틴은 BMI, 공복 혈당, 당화혈색소, 공복 인슐린, HOMA-IR, HOMAB2%, hs-CRP와 양의 상관관계를, 아디포넥틴, 나이와 음의 상관관계를 보였다. 혈중 레지스틴은 100 g 당 부하 후 1시간, 2시간, 3시간째 혈당 및 AUCG와 양의 상관

관계를, 고밀도 콜레스테롤과 음의 상관관계를 보였다. 100 g 당 부하검사 2시간째 혈당이 혈중 레지스틴 농도의 주된 결정인자였다(Table 4).

## 고 찰

한국 여성의 임신동안의 아디포카인의 변화와 아디포카인이 당 대사에 미치는 영향을 관찰하고자 시행된 본 연구에서, 임신 3분기 초기 정상 내당능을 보이는 임신부는 비임신군에 비하여 혈중 아디포넥틴은 감소하고 랩틴 농도는 증가됨을 알 수 있었다. 임신부군을 내당능에 따라 NGT군, GIGT군, GDM군으로 나누어 아디포카인의 농도를 비교해 본 결과 레지스틴이 GIGT군과 GDM군에서 NGT군에 비해 증가되어 있었다. 특히 레지스틴의 증가는 임신 중 당 대사 이상 발생의 주요 독립 변수이고, 100 g 당 부하 검사의 AUCG 및 당 부하 후 1, 2, 3시간째 혈당과 양의 상관관계를 가지고 있어, 한국여성의 임신 중 당 대사 이상 발생에 중요한 역할을 하는 아디포카인이었다.

임신 중 증가되는 비만도와 인슐린저항성으로 임신기간 동안 아디포넥틴이 감소되고<sup>5-7)</sup> 랩틴이 증가되며<sup>10)</sup>, 아직 보고가 많지는 않으나 임신 3분기에 레지스틴의 농도가 증가된다는 보고가 있다<sup>16)</sup>. 본 연구에서도 비임신군에 비하여 NGT군의 임신 3분기 초기에 아디포넥틴은 감소하고, 랩틴은 의미있게 증가하였으나, 혈중 레지스틴 농도의 차이는 관찰할 수 없었다. 하지만 NGT군뿐만 아니라 GIGT군과 GDM군을 포함한 전체 임신군에서는 혈중 레지스틴이 비임신군에 비해 의미있게 증가되어 있어( $4.6 \pm 2.7$  vs.  $2.8 \pm 2.2$ ,  $P < 0.001$ ) 인슐린저항성이 심화되고 당 대사의 이상이 동반되는 경우 레지스틴의 증가됨을 알 수 있었다.

임신은 생리적으로 인슐린저항성을 유발하는 상황으로 Wallace 등은 임신부에서 췌장베타세포의 증대와 과분비를 보고한 바 있다<sup>20)</sup>. 본 연구에서도 NGT군과 나이, 임신 전 BMI가 일치된 비임신군과의 비교에서 증가된 혈중 공복 인슐린 농도 및 중성지방/고밀도 콜레스테롤 비로써 임신 3분기 초기에 증가된 인슐린저항성을 확인할 수 있었고, 임신군에서 증가된 HOMA2%B로 이러한 인슐린저항성을 보상하기 위한 베타세포 기능의 증가를 확인할 수 있었다. 공복 혈당과 공복 인슐린 농도를 이용하여 계산된 HOMA-B는 베타세포기능의 단순한 surrogate marker로 사용되고 있으며, Endo 등은 NGT군과 GDM군 모두에서 임신이 진행되어 갈수록 HOMA-B가 증가되나, NGT군과 GDM군 간의 통계적인 차이는 없었다고 보고하였다<sup>21)</sup>. 임신성 당뇨병

은 인슐린감수성이 감소하고, 인슐린의 간에서의 당 신생성의 억제가 감소되는 인슐린저항성이 증가되는 상황으로 그 발생에는 이와 같은 병리적 변화뿐만 아니라 유전적인 인자가 관여한다<sup>22)</sup>. 본 연구에서도 GDM군에서 증가된 HOMA-IR과 TG/HDL 비로써 증가된 인슐린저항성을 확인할 수 있었고, GDM군과 GIGT군에서 제2형 당뇨병의 가족력의 빈도가 의미있게 높았다. 하지만 GDM군에서 인슐린저항성을 보상하기 위한 인슐린의 과분비나, 베타세포의 기능 장애 등을 관찰할 수 없었는데, 이는 GDM군의 대상이 식이와 운동으로 당이 조절되는 비교적 경한 형태의 임신성 당뇨병을 가지고 있기 때문으로 여겨지며, 당 조절을 위해 인슐린 치료가 필요했던 임신성 당뇨병환자들을 대상으로 한 추가적인 연구가 필요하겠다.

임신성 당뇨병을 가진 여성의 아디포카인의 변화에 관한 연구들을 살펴보면, 일반적으로 임신성 당뇨병에서 아디포넥틴의 감소되는 것으로 알려져 있고<sup>6)</sup>, 랩틴과 레지스틴의 증감에 이견이 많은 상태이다<sup>11-13,17,18)</sup>.

본 연구에서는 아디포넥틴은 GDM군에서 NGT군에 비해 뚜렷한 차이를 관찰할 수 없었다. 임신 1분기의 낮은 아디포넥틴 농도를 가진 군에서 임신성 당뇨병 발생의 위험도가 높았다는 연구<sup>23)</sup> 및 임신 2기말에 시행한 연구에서 임신성 당뇨병군에서 저아디포넥틴 혈증을 보고되어<sup>24)</sup> 본 연구가 진행된 임신 24~28주에도 아디포넥틴의 변화 및 역할을 관찰할 수 있으리라 가정하였으나, 세 군 간 농도의 차이를 관찰할 수 없었다. 그 이유로 가능한 것은 본 대상군들의 임신 전 BMI뿐만 아니라 채혈 당시의 BMI가 세 군 간 의미 있는 차이가 없고, 임신기간 중의 체중증가에도 차이가 없어 GDM군에서 비만도의 증가가 보고되는 타 논문들과는 달리 그로 인한 아디포넥틴의 변화를 관찰할 수 없었기 때문으로 여겨진다. 또한 기존 연구들이 주로 인슐린 치료를 필요로 했던 임신성 당뇨병환자를 대상으로 한 것에 비하여, GIGT군과 GDM군의 94%가 임신 기간 내내 식이요법과 운동만으로 정상 혈당을 유지한 경한 임신성 당뇨병을 가진 것도 그 원인이 될 수 있으리라 사료된다. 이러한 대상군의 특성은 다른 아디포카인의 해석에 있어서도 마찬가지로 적용된다. 하지만 세 군 간, 비만으로 인한 아디포카인의 변화의 영향을 배제할 수 있었기에 당 대사이상과 임신으로 인한 인슐린저항성의 증가에 따른 아디포카인들의 변화를 명확히 관찰할 수 있었다. Weyer 등은 고인슐린혈증과 인슐린저항성이 비만과 제2형 당뇨병의 혈중 아디포넥틴 감소에 주요 결정인자가 된다고 밝혔고<sup>25)</sup>, 본 연구에서도 혈중 아디포넥틴은 비만과 인슐린저항성 지표들과 의미있는 음의

상관관계를 보였다. 또한 감소된 혈중 아디포넥틴은 임신성 당뇨병의 기왕력이 있는 여성의 향후 제2형 당뇨병의 발생 지표로도 유용한 것으로 보고되고 있어 임신성 당뇨병과 분만 후 제2형 당뇨병 발생에서의 아디포넥틴의 영향에 대한 좀 더 많은 대상으로 한 연구가 필요하겠다<sup>26,27)</sup>.

렙틴의 주요 생산지는 비임신 상태에서는 백색 지방조직인데 반하여, 임신상태에서는 임신으로 인해 증가된 모체의 지방조직과 태반이며, 특히 태반의 영향이 더 큰 것으로 여겨지고 있다<sup>28)</sup>. Laperce 등은 인슐린 치료를 요하는 제1형 당뇨병이나 임신성 당뇨병환자의 태반에서의 렙틴 mRNA와 단백질 발현은 증가하고, 모체의 고인슐린혈증이 태반에서의 렙틴 발현 증가를 조절하는 인자가 되지만, 혈중 렙틴 농도는 당뇨병을 가진 임신군과 정상 내당능을 가진 임신군 간의 차이가 없다고 보고하였다<sup>29)</sup>. 본 연구에서도 혈중 렙틴 농도는 GDM군과 NGT군 사이에 뚜렷한 차이가 없었다. 따라서 태반의 렙틴 생산과 혈중 렙틴 농도가 직접적으로 연관되는 것은 아니고, fetoplacental unit에만 국한되는 것으로 여겨진다. 또한 증가된 렙틴은 C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) 등과 같은 다른 proinflammatory cytokines의 생성과 연관이 있다고 보고되고 있으며<sup>30,31)</sup>, 본 연구에서도 혈중 hs-CRP와 여러 아디포카인과의 상관관계를 살펴보았을 때, 혈중 렙틴 농도만이 혈중 hs-CRP와 의미있는 양의 상관관계를 나타내었다 ( $r = 0.20$ ,  $P = 0.023$ ).

전신의 염증반응은 인슐린저항성 및 제2형 당뇨병의 발생과 연관이 있으며, 특히 CRP와 IL-6 등이 제2형 당뇨병 발생의 위험인자로 보고되고 있다<sup>32,33)</sup>. 임신 1분기의 모체의 CRP농도가 임신성 당뇨병의 발생과 연관이 있다는 보고도 있지만<sup>34)</sup>, 임신성 당뇨병의 발생과는 관계없이 비만의 한 지표라는 보고도 있어 이견이 있는 상태이다<sup>35)</sup>. 본 연구에서 hs-CRP는 임신으로 증가되었으나, 임신성 당 대사의 이상 여부에 따른 농도의 차이는 관찰할 수 없어 임신으로 증가된 비만이 hs-CRP의 상승을 유발한 것으로 생각된다. Leipold 등의 보고에 의하면 임신 3분기 말로 가면서 정상 내당능을 가진 임신군과는 달리 임신성 당뇨병군에서 hs-CRP의 농도가 의미있게 증가하며, 임신 3분기의 당 대사의 이상은 hs-CRP변화의 주요 결정인자가 될 수 있다고 하였다<sup>36,37)</sup>.

이 논문에서의 흥미로운 관찰은 아직 그 역할에 이견이 많은 레지스틴의 임신성 당 대사 이상에서의 역할이다. GIGT군과 GDM군에서 NGT군에 비해 의미있게 레지스틴

이 증가하였고 증가된 레지스틴은 임신성 당 대사 이상의 발생에 의미있는 독립변수였다. 혈중 레지스틴의 농도는 100 g 당 부하 검사 동안의 혈당 농도 및 AUCG와 양의 상관관계가 있고, 레지스틴을 종속 인자로 한 다중 회귀분석에서도 100 g 당 부하 후 2시간째 혈당이 레지스틴 수치에 대한 설명력이 높았다. 다른 종류의 아디포카인들과는 달리 레지스틴의 생성에서 지방세포의 역할은 크지 않고 대부분 지방조직의 단핵세포와 거대세포에서 이루어지며, 임신 중 태반에서도 많은 양이 생성되고 분비되므로, 당 대사 이상 여부에 따른 레지스틴 농도의 차이의 근원을 규명하기 위해서는 태반에서의 생성 및 만성염증의 역할이 같이 고려되어야 할 것이다<sup>38)</sup>. 하지만 만성염증의 표지자로 이용한 hs-CRP의 농도가 세 군 간 의미있는 차이가 없었고, 정상 내당능을 가진 임신군과 임신성 당뇨병군의 비교에서 태반에서의 레지스틴의 분비가 차이가 없다는 보고가 있어 이에 대한 연구가 향후 지속되어야 하겠다<sup>39)</sup>.

본 연구의 제한점은 임신 3분기 초기의 일회성 관찰이라는 점이다. 임신말기로 진행될수록 인슐린저항성이 심화되고 체중의 변화에도 뚜렷한 차이를 볼 수 있을 것으로 여겨지나, 임신 3기 초기인 임신 24~28주는 뚜렷한 변화를 보기에는 이른 시기로 임신 3기 후반의 추적관찰이 아디포카인 및 hs-CRP의 농도변화에 대한 결론을 내리기에 필요할 것으로 사료된다. 또한 동일인에서의 임신 전, 임신 동안의 분기별 변화, 및 분만 후의 연속적인 검사가 임신으로 인한 아디포카인의 변화를 명확히 하는데 필요할 것이다. 또한 비임신 상황과는 달리 임신 중 아디포카인의 생성에 태반의 역할이 크고, 또한 인슐린저항성 증가와 동반된 만성염증이 동반되는 상태이므로, 아디포카인의 변화에 미치는 이들의 기여도에 관한 연구가 이어져야 할 것으로 여겨진다.

결론적으로 임신 24~28주의 NGT군에서 비임신군 여성에 비해 혈중 아디포넥틴이 감소하고, 렙틴농도가 증가하였다. GDM과 GIGT를 동반한 임신부에서는 정상내당능을 가진 임신부에 비해 의미있게 혈중 레지스틴 농도가 증가되었으며, 레지스틴은 임신성 당 대사 이상의 발생에 의미있는 독립변수였다. 레지스틴 농도는 AUCG 및 경구 당 부하 검사 중 1, 2, 3시간째 혈당과 양의 상관관계가 있었다. 한국 여성의 임신 중 당 대사 이상의 발생에 레지스틴의 역할이 중요할 것으로 여겨진다.

## 요 약

**연구배경:** 정상 내당능을 가진 임신 3분기 초기의 임신부

의 혈중 아디포카인의 변화를 비임신군과 비교하여 알아보고, 정상 내당능을 가진 임신부군(NGT), 임신성 내당능 장애군(GIGT), 및 임신성 당뇨병군(GDM) 간의 혈중 아디포카인 농도의 차이를 알아보았다. 또한 임신 중 당 대사 이상 발생에 영향을 미치는 인자를 살펴보고, 혈중 아디포카인의 농도에 영향을 미치는 인자들도 알아보았다.

**방법:** 임신 24~28주에 시행한 100 g 경구 당 부하 검사 결과에 따라 대상군을 (1) NGT군(n = 40), (2) GIGT군(n = 45), (3) GDM군(n = 44)으로 나누었다. 비임신 대조군으로는 NGT군과 임신 전 Body mass index (BMI)와 나이가 일치되는 여성(n = 41)으로 하였다. 혈중 아디포넥틴, 렙틴, 레지스틴은 Eenzyme-linked immunosorbent assay로 측정하였다. 공복 포도당, 지질 농도, 인슐린, hs-CRP를 측정하였다.

**결과:** 임신 24~28주에 정상 내당능을 가진 임신부는 비임신군에 비하여, 혈중 아디포넥틴은 감소되고, 렙틴은 증가되었으며 hs-CRP도 증가하였다. 세 군의 임신부들의 혈중 아디포카인의 농도를 비교한 결과, 레지스틴은 GDM군과 GIGT군에서 NGT군에 비해 의미있게 증가되었다. 하지만 혈중 아디포넥틴과 렙틴은 세 군 간 의미있는 차이를 관찰할 수 없었다. 임신 중 당 대사 이상의 발생에 기여하는 인자는 레지스틴과 공복 혈당이였다. 임신 중 혈중 아디포넥틴 농도는 고밀도 콜레스테롤과 양의 상관관계, 렙틴, BMI, 중성지방, 공복 인슐린, HOMA-IR, 중성지방/고밀도 콜레스테롤 비와 음의 상관관계를 보였다. 혈중 렙틴 농도는 BMI, 공복 혈당 및 인슐린, HOMA-IR, HOMA2%B, hs-CRP 및 당화혈색소와 양의 상관관계, 나이 및 아디포넥틴 농도와 음의 상관관계를 보였다. 혈중 레지스틴 농도는 100 g 당 부하 검사 동안의 Area under the curve for glucose (AUCG) 및 당 부하 후 1, 2, 3시간 후 혈당과 양의 상관관계, 고밀도 콜레스테롤과 음의 상관관계가 있었다. 다중회귀분석에서 100 g 당 부하 후 2시간째 혈당이 레지스틴 농도의 의미있는 예측인자였다.

**결론:** 임신 24~28주에 NGT를 가진 임신부에서 나이와 BMI가 일치된 비임신군에 비하여 혈중 아디포넥틴은 감소하고, 렙틴은 증가되었다. GDM군과 GIGT군에서 NGT군에 비해 의미있게 혈중 레지스틴 농도가 증가되었으며, 레지스틴의 증가는 임신 중 당 대사 이상의 발생의 주요 결정 인자였다. 또한 레지스틴 농도는 당 부하 후 AUCG 및 경구 당 부하 검사 1, 2, 3시간째 혈당과 양의 상관관계가 있었다. 따라서 한국여성의 임신 중 당 대사 이상의 발생에 레지스틴의 역할이 중요하리라 여겨진다.

## 참 고 문 헌

1. Catalano PM: *The diabetogenic state of maternal metabolism in pregnancy*. *Neoreviews* 3:e165-72, 2002
2. Zavalza-Gomes AB, Anaya-Prado R, Rincon-Sanchez AR, Mora-Martinez JM: *Adipokines and insulin resistance during pregnancy*. *Diabetes Res Clin Prac* 80:8-15, 2008
3. Brown JM, Chamley L, Mitchell MD, Keelan JA: *Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women*. *Placenta* 23:239-56, 2002
4. Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T: *Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans*. *Curr Diab Rep* 5:136-40, 2005
5. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, Hauguel de-Mousson S: *Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism*. *Diabetologia* 49:1677-85, 2006
6. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Drevon CA: *Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:341-7, 2004
7. Kinalski M, Telejko B, Kuzmicki M, Kretowski A, Kinalska I: *Tumor necrosis factor alpha system and plasma adiponectin concentration in women with gestational diabetes*. *Horm Metab Res* 37:450-4, 2005
8. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF: *Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator*. *Eur J Endocrinol* 143:293-311, 2000
9. Linnermann K, Malek A, Sager R, Blum W, Wchneider H, Fusch C: *Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta*. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4298-301, 2000
10. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yosimasa Y, Tanaka I, Nakao K: *Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans*. *Nat Med* 3:1029-33, 1997



11. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Biegelmayer C, Schneider B, Ludvik B, Prager R, Waldhausl W: *Increased plasma leptin in gestational diabetes. Diabetologia* 44:164-72, 2001
12. Ategbro JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, Miled A, Grissa A, Jerbi M, Tabka Z, Khan NA: *Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. J Clin Endocrinol Metab* 90:4276-86, 2006
13. Festa A, Shnawa N, Krugluger W, Hopmeier P, Schernthaner G, Haffner SM: *Relative hypoleptinemia in women with mild gestational diabetes mellitus. Diabet Med* 16:656-62, 1999
14. Steppan CM, Lazar MA: *Resistin and obesity associated with insulin resistance. Trends Endocrinol Metabol* 13:18-22, 2002
15. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, Takemura M, Fujii S: *Resistin is expressed in the human placenta. J Clin Endocrinol Metab* 88:1394-7, 2003
16. Palik E, Baranyi E, Malczar Z, Audikovsky M, Szocs A, Winkler G, Cseh K: *Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associated with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. Diabetes Res Clin Pract* 76:351-7, 2007
17. Chen D, Fang Q, Chai Y, Wang H, Huang H, Dong M: *Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. Clin Endocrinol(Oxf)* 67:208-11, 2007
18. Megia A, Vendell J, Gutierrez C, Sabate M, Broch M, Fernandez-Real JM, Simon I: *Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. Eur J Endocrinol* 158:173-8, 2008
19. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia* 28:412-9, 1985
20. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR: *Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care* 27:1487-95, 2004
21. Endo S, Maeda K, Suto M, Kaji T, Morine M, Konoshita T, Yasui T, Irahara M: *Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol* 22:343-9, 2006
22. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC: *Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol* 10:903-16, 1999
23. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA: *Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab* 89:2306-11, 2004
24. Cseh K, Baranyi E, Melczar Z: *Plasma adiponectin and pregnancy induced insulin resistance. Diabetes care* 27:274, 2004
25. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE: *Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-35, 2001
26. Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Bancher-Todesca D, Pacini G, Funahashi T, Kautzky-Willer A: *Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. Diabetes care* 27:1721-7, 2004
27. Choi SH, Kwak SH, Youn BS, Lim S, Park YJ, Lee H, Lee N, Cho YM, Lee HK, Kim YB, Park KS, Jang HC: *High plasma retinol-binding protein-4 and low plasma adiponectin concentrations are associated with severity of glucose intolerance in women with previous gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab* 93:3142-8, 2008
28. Highman T, Friedman J, Huston L, Wong W, Catalano P: *Longitudinal changes in maternal leptin serum concentrations, body composition and resting metabolic rate in pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 178:1010-5, 1998
29. Laperceq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Auwerx J, Hauguel-de Mouzon S: *Overexpression of*

- placental leptin in diabetic pregnancy-A critical role of insulin. Diabetes* 47:847-50, 1998
30. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S: *Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. Diabetes* 52:2951-8, 2003
  31. Mantzoros C, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Doulgerakis D: *Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. J Clin Endocrinol Metab* 82:3408-13, 1997
  32. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA: *Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. Atherosclerosis* 161:233-42, 2002
  33. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: *C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA* 286:327-34, 2001
  34. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R: *First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. Diabetes care.* 26:819-24, 2003
  35. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B: *C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. J Clin Endocrinol Metab* 88:3507-12, 2003
  36. Leipold H, Worda C, Gruber CJ, Prikoszovich T, Wagner O, Kautzky-Willer A: *Gestational diabetes mellitus is associated with increased C-reactive protein concentrations in the third but not second trimester. Eur K Clin Invest* 35:752-7, 2005
  37. MaLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP: *Do adiponectin, TNF alpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. Diabetes Metab Res Rev* 22:131-8, 2006
  38. Lehrke M, Reilly NP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar M: *An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. PLOS Med* 1:161-8, 2004
  39. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE: *Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. J Endocrinol* 186:457-65, 2005