Korean Diabetes J 33:77~82, 2009
DOI : 10.4093/kdj.2009.33.2.77

REVIEW

임신 중 인슐린저항성의 기전

경희대학교 의과대학 동서신의학병원 내분비대사센터

안규정

Insulin Resistance During Pregnancy

Kyu Jeung Ahn

Endocrinology and Metabolism, Kyunghee East-West Neo Medical Center, Seoul, Korea

Abstract

Pregnancy is a complex metabolic state involving dramatic alterations in the hormonal or cytokine environments (increases in estrogen, progesterone, prolactin, cortisol, human chorionic gonadotropin, placental growth hormone and human placental lactogen, TNF-alpha, resistin, leptin, and a decrease in adiponectin) as well as an increasing burden of fuel utilization by the conceptus. Metabolically, the first trimester is characterized by increased insulin sensitivity and lipogenesis. The second and third trimesters, in contrast, are characterized by insulin resistance and increased lipolysis.

The adipose tissue is considered an active organ, capable of secreting substances such as adipokines, which may play a role in the pathogenesis of insulin resistance. Resistin, leptin, serum and placental levels increase as pregnancy progresses, which is in contrast to levels of adiponectin. These levels correlate with the state of increased insulin resistance that develops in the latter stages of pregnancy. **(Korean Diabetes J 33:77-82, 2009)**

Key words: Cytokines, Insulin resistance, Placental hormones, Pregnancy

서 론

임신은 에스트로겐, 프로게스테론, 프롤락틴, 코티솔, 사람 태반 성선자극호르몬, 사람 태반성장호르몬(human placental growth hormone, HPGH), 사람 태반젖샘자극호르몬(human placental lactogen, HPL) 등이 증가하는 등의 급격한 호르몬변화가 일어나고 태아에게 영양공급 부담이 증가하는 상태가 된다. 임신 초기에는 인슐린 분비가 증가하고, 지방조직 축적이 이루어지고, 후기에는 인슐린저항성 증가, 지방축적 감소, 그리고 식후 유리지방산이 증가되는 상태가 된다. 이러한 변화는 태아에 충분한 영양 공급을 위한 생리적인 변화로 이해되고 있지만 그 자세한 기전에 대해서는 자세히 밝혀져 있지 못한 상태다. 인슐린저항성과 관련된 분자생물학적인 연구와 지방조직에서 분비되는 시토카인(cytokine)의 인슐린저항성에 관여하는 작용 기전이 밝혀지고 있다. 이번 글에서는 임신 중 인슐린저항과 관계가 있는 호르몬과 임신 중에 태반, 양수, 모체 순환에 변화가 오는 시토카인과 임신 중의 대사변화를 살펴보고자 한다.

정상 임신 중 탄수화물 대사

임신 중에는 산모가 충분한 식사를 못하게 되는 경우라도 자라고 있는 태아에 지속적인 영양공급이 유지될 수 있도록 탄수화물, 지방 대사에 변화가 일어난다. 임신 중의 특징적인 소견은 약간의 포도당 내성감소가 있음에도 불구하고 영양소 자극에 의한 인슐린반응이 증가하며, 점진적으로 인슐린저항성이 높아진다[10]. 고인슐린성 정상혈당성 포도당 클램프 기법과 정맥포도당 내성검사를 통한 결과를 보면 정상 임신 말기에는 임신하지 않은 여성에 비해 인슐린작용이 50~70% 감소한다. 임신 전에 비해 포도당 증가에 맞춰 탄

수화물이 산화대사로 이동이 증가하게 된다.

인슐린 분비 증가와 인슐린감수성 감소

임신 초기에 내당능은 정상이거나 약간 좋은 상태이고 말초 조직의 인슐린감수성과 간장의 포도당 생산은 정상이다. 고인슐린성 정상혈당 포도당 클램프 기술과 전산지원 정맥 포도당 내성검사로 평가하면 임신 2~3기보다 1기에는 혈당에 대한 감수성이 정상보다 더 높은 수준을 갖게 된다. 임신 1기에는 경구 당부하에 대한 인슐린 분비 반응이 커진다. 정맥주사 후 0분에서 5분 동안 포도당 증가분에 대한 인슐린 증가의 변화로 알 수 있는 인슐린 분비 조기반응은 임신 12~14주에 120%까지 증가한다. 포도당 정맥주사 5분에서 60분간 포도당 농도에 대한 인슐린 분비 변화로 평가하는 2차 인슐린 분비 반응은 임신 전과 임신 초기에는 별 차이가 없다. 임신 전과 비교하여 말초의 인슐린감수성과 간장 포도당 생산량에는 차이가 없기 때문에 인슐린 분비 반응이 커지는 원인은 확실하지 않다. 자세한 기전을 밝히기는 어렵지만 임신 동안의 호르몬 반응이 인슐린감수성 감소와 관련이 있을 것이다. 즉 코티솔, 에스트로겐, 프로게스테론이 지방생산과 지방저장을 일으키는 작용을 한다. 또한 임신 초기에는 기저 포도당과 인슐린 농도가 임신 전과 별 차이가 없다. 임신 3기에 이르러 기저 포도당은 10~25 mg/dL 정도 낮아지고, 인슐린 농도는 임신 전의 약 2배가 된다. 식후 포도당 농도는 유의하게 증가하고 포도당의 절정 농도는 24시간 동안 유지된다[8]. 임신 말기에는 포도당 생산이 증가함에 따라 탄수화물의 산화대사가 증가하게 된다. 임신 후반에 인슐린과 길항되는 호르몬인 프로락틴, 코티솔과 글루카곤이 증가하고 지방분해가 증가되어 말초조직에서 지방산이 대체 연료로 이용된다.

임신 중 인슐린저항성과 태반호르몬

골격근은 전신 포도당 사용의 중요한 장소이며, 지방조직과 함께 임신 후반기에 심한 인슐린저항성과 관계가 있다. 정상 임신에서 인슐린에 의해 사용되는 포도당 이용률이 50%까지 감소하고 모체의 정상 혈당을 유지하기 위한 인슐린 분비는 200~250%까지 증가된다[23]. 태반에서 생산되는 호르몬이 인슐린저항성과 관련된 모체 생리적 변화에 관여할 것으로 여겨진다. 하지만 모체의 인슐린저항성과 직접적인 상관관계를 보이는 태반 호르몬의 변화는 종양괴사인자 알파(TNF-alpha)를 제외하고는 없다[21]. 따라서 임신 중 인슐린저항성을 이해하기 위해서는 비만 또는 임신과 관련된 요인들이 상호 협동작용에 의할 것으로 추정하고 있다.

사람 태반젖샘자극호르몬은 임신 동안에 약 30배 증가한다[6]. 태반젖샘자극호르몬이 말초 인슐린저항성을 일으킬 수 있다는 연구결과도 있지만 상반되는 연구보고도 있다[5,32]. 다른 호르몬으로는 뇌하수체 성장호르몬과 13개의 아미노산이 다른 사람 태반성장호르몬이 있다. 태반성장호르몬은 임신 중에 6~8배 상승하며 임신 20주까지 모체순환에 뇌하수체 성장호르몬을 대체하게 된다[19]. 뇌하수체 성장호르몬이 인슐린감수성과 관련되어 있다는 것이 잘 알려진 것과 마찬가지로 태반 성장호르몬을 과 발현시킨 생쥐 모델에서 심한 인슐린저항성을 일으킨다[4]. 태반 성장호르몬은 골격근에 작용하여 포스파티딜이노시톨 3 키나제(phosphatidylinositol (PI) 3-kinase)의 소단위 p85 발현을 증가시킨다[2,22]. 포스파티딜이노시톨 3 키나제 활성에 필요한 이질이합체(heterodimer) 형성에 우성-음성 경쟁자(dominant-negative competitor)로 작용하게 되어 인슐린의 세포 내 신호전달을 억제함으로써 인슐린저항성에 관여한다[3].

종양괴사인자-알파는 임신 전기에 비해 후기에 증가하게 되는데 태반에서 생산되어 전신 순환하게 된다. 이 종양괴사인자-알파는 인슐린 신호전달을 억제하고 조직의 인슐린에 의한 포도당 섭취를 억제함으로써 인슐린저항에 관련되는 것으로 알려져 있다[21].

임신 중 인슐린저항성과 아디포카인

임신 초기에 지방조직의 축적을, 임신 후기에는 인슐린저항성이 나타나 지방분해가 나타난다. 임신 후기에는 모체의 지방조직 축적이 감소되면서 식후 유리지방산이 증가한다[30]. 또한 정상 임신에서도 당뇨병 상태와 유사한 변화가 일어나는데 임신 후기로 가면서 식후 혈당이 상승하고, 인슐린 분비 반응이 증가하며, 인슐린의 포도당 제거능력은 감소된다[27]. 임신 초기에는 모체의 지방축적이 증가하고, 유리지방산이 감소한다. 임신 후기에는 전신의 지방분해를 억제하는 인슐린의 작용이 감소되어 식후 유리지방산이 상당히 증가하고, 간장 포도당 생산도 증가되어 특징적인 인슐린저항 상태가 심해진다. 이러한 변화로 모체는 발생, 성장하기에 충분한 정도의 영양분을 태아에게 공급하고, 출산, 수유를 준비하는 것이다. 이와 같은 모체의 대사적인 변화를 주관하는 것으로는 임신과 관련된 태반 호르몬과 지방조직 등에서 분비되는 시토카인 등의 상호 협동작용에 의할 것으로 연구되고 있다. 지방조직이 많아지면서 호염증성 시

토카인이 분비된다. 임신 중에도 이와 같은 시토카인이 인슐린저항과 밀접한 관련이 있으며[14], 조직의 인슐린감수성과 관련이 있는 아디포넥틴(adiponectine)이 임신 진행 중 감소되기 때문에 인슐린저항 증가와 관련이 있을 것으로 평가되고 있다[9].

혈액순환중의 아디포넥틴은 골격근과 간장에 있는 아디포넥틴 수용체에 작용하며 인슐린감수성에 관여한다. 아디포넥틴은 골격근의 포도당 섭취와 관련이 있고 AMP-활성키나제(AMP-activated kinase)를 통하여 간장 포도당 생산을 감소되게 한다. 그래서 아디포넥틴은 내인적 인슐린민감제로 평가될 수도 있다. 아디포넥틴과 그 수용체인 R1, R2는 사람과 쥐의 태반, 돼지의 자궁에서 발현됨이 확인되었다[7,25]. 아디포넥틴과는 반대로 종양괴사인자-알파와 레지스틴(resistin)과 같은 아디포카인은 인슐린저항성을 일으킨다. 아디포넥틴은 지방조직에서 주로 생산되어 총 혈장 단백의 0.01%에 해당하고, 사람 혈장에 5~30 μg/mL 정도가 된다. 사람에서는 일간주기와 박동성을 가지고 분비된다. 렙틴과는 반대로 아침에 높고 저녁에 낮아진다[18]. 아디포넥틴을 억제하는 것으로는 아드레날린 작용, 종양괴사인자-알파, 당류스테로이드, dibutyryl-cAMP 등이 있다[16,17]. 아디포넥틴 결핍 생쥐에 고지방식이를 시키면 인슐린저항성이 생긴다[26]. 아디포넥틴을 지방조직에 과발현시켜 혈중 농도를 높이면 인슐린감수성이 좋아져 간장의 포도당 생산이 억제된다[13]. 또한 아디포넥틴은 정확한 기전은 알지 못하지만 인슐린감수성과 관련이 있을 것으로 추정되는데, 혈중 중성지방과 역상관 관계를 갖고, 고밀도지단백 콜레스테롤과는 양의 상관관계를 갖는다. 인슐린감작제로서의 아디포넥틴은 간장에서 인슐린 작용을 향상시켜 간장의 포도당 생산을 감소시킨다.

태반에서 렙틴(leptin)과 그 수용체가 발현되고 사람의 태반에서도 레지스틴 발현이 확인되었다. 임신이 진행되면서 혈청과 태반의 레지스틴 농도는 렙틴과 반대로 증가한다. 이러한 농도 변화는 임신 말기에 인슐린감수성이 감소되는 것과 관련이 있으며, 태아 발달에도 기여한다[15,28].

렙틴은 지방조직에서 분비되며, 혈중 농도는 체지방량과 비례하여 증가된다. 렙틴의 기능은 중심 시상하부를 통해 음식섭취와 에너지 대사 조절에 관여한다. 생식기관에도 영향을 주며, 베타세포에서 인슐린 분비를 억제하고 포도당 이동을 증가시킨다[33]. 렙틴은 태반에서 생산 분비되고 모체 및 태아에 순환된다[28]. 태반, 융모막유모, 평활융모막, 양막 등에서 발현된다. 사람 렙틴 mRNA와 단백은 태아 순환계와 직접 접촉되고 있는 융모 혈관 내피세포에서도 발현된다. 렙틴의 장, 단 수용체 모두 태반에 있고 모체 순환에 접하는 융합세포영양막에 렙틴과 함께 발현됨으로써 렙틴이 자가분비 또는 측분비 방법으로 태반에 작용할 것으로 여겨진다[1]. 사람에서 렙틴은 임신 중에 주로 태반에서 만들어져 순환하게 되는데 임신 2~3기의 렙틴 농도는 임신 초기나 임신 전에 비해 150~200% 증가된다[28]. 임신 후기에 증가하는 것은 임신 중 사람융모성 성선자극호르몬과 여성호르몬이 지방세포에서 렙틴 생산을 증가시키기 때문에 모체의 렙틴농도가 상승하게 된다. 이것은 지방 무게와 무관하며, 태아의 체중과도 무관하다. 임신 중에 렙틴농도를 추적 검사해 보면 임신 22~27주에 30 mg/L 정도로 최고점에 달한 후 임신 34~39주에 25.2 mg/L 정도로 감소한다. 혈중 렙틴농도는 임신과 산후에 체지방량과 양의 상관관계를 가지고 있다. 렙틴의 증가는 실제로 렙틴 저항성과 관련이 있을 수도 있다. 아직은 임신 중에 렙틴의 생리적인 역할에 대해서는 밝혀진 내용이 별로 없는 상태로 많은 연구가 필요한 상태이다.

아디포카인과 시토카인의 생산지로서의 태반

태반은 알려진 대부분의 시토카인을 생산한다. 면역관련 시토카인, 성장인자를 포함해 태반에서는 지방조직 특이 단백인 2가지 아디포카인인 레지스틴과 렙틴도 생산한다. 논란의 여지가 있지만, 임신말기에 인슐린감작제인 아디포넥틴을 생산한다는 주장도 있다. 세가지 다른 태반세포에서 생산되는 시토카인들: 호프바우어세포, 영양막세포, 혈관내피세포에서 세포 특이 시토카인을 생산한다. 예를 들면 융합세포영양막에는 렙틴 생산의 주요 부위이고 인터루킨-6(IL-6)는 영양막세포와 혈관내피세포에서 생산된다[11,12]. 태반 시토카인의 생산과 분비 양상의 연구는 작용부위와 기전을 이해하는데 매우 중요한 단서를 제공한다. 렙틴과 IL-6는 태반과 모체 순환을 한다. 따라서 이것은 생산지와는 원격지에 작용하는 내분비 기능을 갖는다. 태반의 국소적 염증반응이 모체 공급을 늘리는 것에 더해 태아 지방축적을 위한 지방 기질의 이용성을 높이는데 작용한다. 태반은 시토카인의 생산지이자 작용지이다. 태반에 있는 시토카인 수용체의 위치와 종류가 신호를 태반 내부로, 모체로 혹은 태아로 작용할 지를 결정하게 된다. 이러한 태반의 외부적인 조절은 임신성 당뇨병, 비만 등과 같이 시토카인 농도가 증가되었을 때 변할 수도 있다[21,24,34].

임신성 당뇨병 모체에서 인슐린저항성을 높이는 것으로는 종양괴사인자-알파, 렙틴, 레지스틴의 증가가 관여할 것이라는 가설이 주목받고 있다[21]. 또한 아디포넥틴이 임신

Table 1. Changes of insulin sensitivity and adipokines during pregnancy

	Early pregnancy	Late pregnancy
Insulin Resistance	Normal	Increase
Fasting plasma glucose	→	Decrease
Insulin level	→	Hyperinsulinemia
Adipose tissue	Lipogenesis	Lipolysis
Resistin	→	Increase
Leptin	→	Increase
Adiponectin	→	Decrease

후기에 모체에서 감소되기 때문에 정상임신과 임신성 당뇨병환자에서 인슐린감수성이 소실된다는 주장도 있다[20,31].

결 론

임신은 인슐린저항성을 특징으로 하는 여성의 호르몬과 대사의 많은 변화가 나타나는 특수한 상황이다. 임신 중의 영양 균형을 조절할 수 있는 능력이 산모와 태아 성장에 매우 중요하게 작용한다. 이와 같은 대사적 변화에 중심적 역할을 하고 있는 것이 인슐린이며, 임신 중에 포도당, 지방, 단백질 대사에 영향을 주는 인슐린감수성에 변화가 오는 것은 잘 알려져 있다[29].

하지만, 임신 중에 인슐린저항성 발생과 관련된 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않은 상태이다. 임신과 관련된 호르몬 변화와 인슐린저항성과의 직접적인 상관관계가 없으나 태반젖샘자극호르몬과 태반성장호르몬이 인슐린저항성과 관련이 있을 것으로 알려지고 있다. 또한 태반에서 분비되는 것으로 밝혀진 시토카인들, 종양괴사인자-알파, 렙틴, 레지스틴, 아디포넥틴 등이 상호 작용하여 임신 중에 변화되는 인슐린저항성과 영양 대사에 관여하고 있는 것으로 알려지고 있다(Table 1).

참 고 문 헌

1. Akerman F, Lei ZM, Rao CV: *Human umbilical cord and fetal membranes co-express leptin and its receptor genes. Gynecol Endocrinol 16:299-306, 2002*
2. Bandyopadhyay GK, Yu JG, Ofrecio J, Olefsky JM: *Increased p85/55/50 expression and decreased phosphotidylinositol 3-kinase activity in insulin-resistant human skeletal muscle. Diabetes 54:2351-9, 2005*
3. Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevich I, Leitner JW, Fischer SJ, Roper MD, Knotts TA, Vo Y, McCurdy CE, Yakar S, Leroith D, Kahn CR, Cantley LC, Friedman JE, Draznin B: *Increased P85alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. J Biol Chem 280:37489-94, 2005*
4. Barbour LA, Shao J, Qiao L, Pulawa LK, Jensen DR, Bartke A, Garrity M, Draznin B, Friedman JE: *Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. Am J Obstet Gynecol 186:512-7, 2002*
5. Beck P, Daughaday WH: *Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man. J Clin Invest 46:103-10, 1967*
6. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L, Talamantes F, Robertson M, Friesen HG, Sorenson RL: *Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. Endocrinology 132:879-87, 1993*
7. Caminos JE, Nogueiras R, Gallego R, Bravo S, Tovar S, Garcia-Caballero T, Casanueva FF, Dieguez C: *Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta. J Clin Endocrinol Metab 90:4276-86, 2005*
8. Catalano P: *The Diabetogenic State of Maternal Metabolism in Pregnancy. NeoReviews 3:8, 2002*
9. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, Hauguel-De Mouzon S: *Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. Diabetologia 49:1677-85, 2006*

10. 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 180:903-16, 1999*
11. Challier J, Galtier M, Bintein T, Cortez A, Lepercq J, Hauguel-de Mouzon S: *Placental leptin receptor isoforms in normal and pathological pregnancies. Placenta 24:92-9, 2003*
12. Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW, Vatish M, Randeva HS: *Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. Diabetologia 49:1292-302, 2006*
13. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, Nawrocki AR, Rajala MW, Parlow AF, Cheeseboro L, Ding YY, Russell RG, Lindemann D, Hartley A, Baker GR, Obici S, Deshaies Y, Ludgate M, Rossetti L, Scherer PE: *A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. Endocrinology 145:367-83, 2004*
14. Coppack SW: *Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. Proc Nutr Soc 60:349-56, 2001*
15. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, Cetin I, Cortelazzi R, Beck-Peccoz P, Spada A: *Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. Clin Endocrinol (Oxf) 66:447-53, 2007*
16. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: *Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 290:1084-9, 2002*
17. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, Paschke R: *Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 301:1045 -50, 2003*
18. Gavrila A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS: *Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. J Clin Endocrinol Metab 88:2838-43, 2003*
19. Handwerger S, Freemark M: *The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. J Pediatr Endocrinol Metab 13:343-56, 2000*
20. 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*
21. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM: *TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes 51:2207-13, 2002*
22. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, Catalano PM: *Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. J Clin Endocrinol Metab 89:4678-84, 2004*
23. Kuhl C: *Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. Diabetes Care 21(suppl 2):B19-26, 1998*
24. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-de Mouzon S: *Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. J Clin Endocrinol Metab 86:2409-13, 2001*
25. Lord E, Ledoux S, Murphy BD, Beaudry D, Palin MF: *Expression of adiponectin and its receptors in swine. J Anim Sci 83:565-78, 2005*
26. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. Nat Med 8:731-7, 2002*
27. Malek A, Sager R, Schneider H: *Effect of hypoxia, oxidative stress and lipopolysaccharides on the release of prostaglandins and cytokines from human term placental explants. Placenta 22(suppl A):S45-50, 2001*
28. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K,

Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K: *Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta -derived hormone in humans. Nat Med 3:1029-33, 1997*

29. Nogueiras R, Gualillo O, Caminos JE, Casanueva FF, Dieguez C: *Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status. Obes Res 11:408-14, 2003*
30. Ramos MP, Crespo-Solans MD, del Campo S, Cacho J, Herrera E: *Fat accumulation in the rat during early pregnancy is modulated by enhanced insulin responsiveness. Am J Physiol Endocrinol Metab 285:E318-28, 2003*
31. 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*
32. Ryan EA, Enns L: *Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 67:341-7, 1988*
33. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF: *Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. Eur J Endocrinol 143:293-311, 2000*
34. Wolf M, Sauk J, Shah A, Vossen Smirnakis K, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, Thadhani R: *Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 27:21-7, 2004*