

孕期铁摄入与妊娠期糖尿病发病风险的研究进展

孙策, 纪超, 吴琪俊, 赵玉虹

中国医科大学附属盛京医院临床流行病学教研室, 沈阳 110004

摘要: 目前妊娠期糖尿病的发病率呈上升趋势, 且会导致孕妇和围产儿发生诸多不良妊娠结局, 有研究显示, 人体内的铁摄入过多有引起妊娠期糖尿病的可能, 但尚无定论。因此本文综述了不同类型铁元素的特点及其与妊娠期糖尿病的关联性研究, 通过总结归纳目前的相关性研究, 探讨研究的缺陷和不足, 为预防和控制妊娠期糖尿病提供科学依据。

关键词: 铁摄入; 妊娠期糖尿病; 发病风险

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2020)12-1540-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.12.037

Research progress on iron intake in pregnancy and risk for onset of gestational diabetes mellitus

SUN Ce, JI Chao, WU Qi-jun, ZHAO Yu-hong

Department of Clinical Epidemiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China

Corresponding author: ZHAO Yu-hong, E-mail: zhaoyuhong@sj-hospital.org

Abstract: The incidence rate of gestational diabetes mellitus show an upward tendency at present; moreover, it leads to many

基金项目: 国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项(2017YFC0907403)

作者简介: 孙策(1993-), 男, 河北省邯郸市人, 硕士研究生, 主要从事国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项东北自然人群队列研究工作, 研究方向: 膳食摄入与妊娠期糖尿病的关联性研究。

通信作者: 赵玉虹, E-mail: zhaoyuhong@sj-hospital.org。

因的能力降低。

为降低离群值对识别差异基因的影响, 本研究使用高斯核函数和欧式距离函数改进 SAM 基因选择算法, 通过对实例分析显示改进的 SAM 法的基因选择和分类预测两个方面的能力优于 SAM 法, 也优于 SVM-RFE法和 Relief 法。同时, 研究中发现对数据预先进行基因筛选可提高分类的准确性, 而且还会节省大量时间。改进的 SAM 法在提高基因选择准确率的同时还提高了分类预测的准确率, 而且方法不仅应用简单且结果易于理解。因此, 在实际应用中可以得到更好以及更稳定的分析结果, 有良好的实际应用价值。

参考文献

- [1] 张丽娟, 李舟军. 微阵列数据癌症分类问题中的基因选择[J]. 计算机研究与发展, 2009, 46(5):794-802.
- [2] Saeys Y, Inza I, Larrañaga P. A review of feature selection techniques in bioinformatics[J]. Bioinformatics, 2007, 23(19):2507-2517.
- [3] Kang S, Song J. Robust gene selection methods using weighting schemes for microarray data analysis[J]. BMC Bioinformatics, 2017, 18(1):389.
- [4] Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring[J]. Science, 1999, 286(5439):531-537.
- [5] Tusher VG, Tibshirani R, Chu G. Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response[J]. Proc Natl Acad Sci USA,

2001, 98(9):5116-5121.

- [6] Grace C, Nacheva EP. Significance analysis of microarrays (SAM) offers clues to differences between the genomes of adult Philadelphia positive ALL and the lymphoid blast transformation of CML[J]. Cancer Inform, 2012, 11(11):173-183.
- [7] Shahjaman M, Kumar N, Mollah MMH, et al. Robust significance analysis of microarrays by minimum β -divergence method[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:1-18.
- [8] Hossain MR, Bassel GW, Pritchard J, et al. Trait specific expression profiling of salt stress responsive genes in diverse rice genotypes as determined by modified significance analysis of microarrays[J]. Front Plant Sci, 2016, 7:567.
- [9] 侯艳, 谢宏宇, 张晓凤, 等. 高维组学数据的变量筛选方法及其应用[J]. 中国卫生统计, 2016, 33(3):521-526.
- [10] Vapnik V. The nature of statistical learning theory[M]. Springer Science & Business Media, 2013:355.
- [11] 丁世飞, 齐丙娟, 谭红艳. 支持向量机理论与算法研究综述[J]. 电子科技大学学报, 2011, 40(1):2-10.
- [12] 张学工. 关于统计学习理论与支持向量机[J]. 自动化学报, 2000, 26(1):32-42.
- [13] Guyon I, Weston J, Barnhill S, et al. Gene selection for cancer classification using support vector machines[J]. Mach Learn, 2002, 46(1-3):389-422.
- [14] Kira K, Rendell LA. The feature selection problem: traditional methods and a new algorithm[C]//Proceedings of the Ninth National Conference on Artificial Intelligence. New Orleans: AAAI Press, 1992, 2:129-134.

收稿日期:2020-02-03

adverse pregnancy outcomes in pregnant women and perinatal children. Researches show that excessive iron intake in the human body may cause gestational diabetes mellitus, but there is no definite conclusion. Therefore, this paper outlines the characteristics of different types of iron and their correlation with gestational diabetes mellitus. By summarizing the current relevant studies, this paper explores the shortcomings and deficiencies of the researches, and provides a scientific basis for prevention and control of gestational diabetes mellitus.

Key words: iron intake; gestational diabetes mellitus; onset risk

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠前糖代谢正常或有潜在糖耐量减退、妊娠期发生或妊娠期首次发现的不同程度的葡萄糖耐受异常,属常见的孕期疾病之一^[1]。近年随着人们生活方式、膳食结构的改变,GDM 发病率逐年升高,研究认为,全世界 GDM 的发病率为 1%~14%^[1],且各国发病率不一。2013 年国际糖尿病协会(International Diabetes Federation, IDF)对 34 个国家的妊娠期妇女进行研究,结果发现,印度和英国 GDM 发病率高达 20%以上,加拿大、法国 GDM 发病率约为 10%~15%,中国约为 5%~10%^[2]。虽然中国 GDM 发病率尚处于较低水平,但我国人口基数大,因此 GDM 的患病人数超过 100 万,位列世界第二。而且我国地域广阔,各地区经济发展及医疗水平不平衡,加之民族众多,GDM 的发病情况难以用个别调查数据进行概括。

研究发现,GDM 是引起孕妇诸多不良妊娠结局的高危因素,可影响孕妇和新生儿的近期及远期健康状况,导致妊娠期高血压、早产以及妊娠后孕妇患糖尿病的风险增加^[3-4],同时巨大儿、肩难产、新生儿肥胖的发病风险也会升高^[5-6]。因此,加强对 GDM 的筛检、预防和治疗具有重大临床意义。美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)发现 GDM 的主要危险因素为孕前肥胖($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$)^[7],但美国妊娠风险评估系统(Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, PRAMS)研究显示,美国患有 GDM 的孕产妇中,归因于超重和肥胖的比例低于 50%^[8],提示 GDM 的主要危险因素并不是唯一的。

而铁元素是孕妇妊娠期必需的微量元素之一,WHO 推荐孕妇需补充 60 mg/d 的铁剂,以维持正常妊娠需要^[9]。但由于部分孕妇盲目补铁,造成机体铁过量^[10],过量的铁可在人体脑部、肾脏、肝脏等器官沉积,铁元素具有启动自由基生成和促进氧化损伤能力,可引起人体器官损伤,导致诸多不良妊娠结局^[11]。近些年,学者们开始质疑常规补铁对妊娠结局的影响^[12]。因铁元素具有很强的氧化性,会引起 β 细胞毒性和 β 细胞功能性障碍^[13],导致机体胰岛素分泌异常,而胰岛素分泌与 GDM 的发病相关^[14],因此,铁元

素的摄入可能与 GDM 休戚相关。但目前关于铁摄入与 GDM 的研究尚存在争议,且各研究也存在不足之处^[15-17]。除此之外,各研究选取的研究对象、研究地点及 GDM 的诊断方法等方面也不一致,研究的设计也有待进一步提高^[17-18]。因此,本研究通过总结归纳膳食中摄入的铁(血红素铁和非血红素铁)和铁补充剂与 GDM 的相关性研究,探讨各研究的缺陷和不足,为今后铁元素与 GDM 的相关研究提供参考依据。

1 铁摄入与妊娠期糖尿病的研究进展

1.1 血红素铁 血红素铁指血红蛋白及肌红蛋白中与卟啉结合的铁,因其容易被肠黏膜上皮细胞吸收,所以膳食中的血红素铁是人体铁元素的主要来源(吸收率为 15%~25%)^[19]。膳食中血红素铁主要来源于动物性食物,如瘦肉、肝脏及血制品等,这些食物不仅血红素铁含量高,而且在吸收时不受其他食物的影响。因此,血红素铁是人体铁摄入的主要来源,合理摄入可有效地预防孕期贫血,但摄入较高却不利于孕妇的糖代谢,有引起 GDM 的可能^[17, 20]。

经查阅相关文献后,共发现 4 篇原创性研究认为孕妇血红素铁摄入较高是 GDM 的重要危险因素之一^[15, 17, 21-22]。最早的研究是 2011 年 Bowers 等^[17]对 13 475 名年龄在 22~44 岁的美国籍护士进行 10 年的队列研究,此研究通过调查孕妇孕期的膳食摄入频率发现,血红素铁的摄入量与 GDM 的发病风险呈正相关,调整混杂因素后,血红素铁摄入较高(1.6 mg/d)的孕妇 GDM 的发病风险是对照组(0.66 mg/d)的 1.58 倍($RR = 1.58, 95\% CI: 1.21 \sim 2.08$),且每日多摄入 0.5 mg 水平的血红素铁 GDM 的发病风险提高 22%。同年 Qiu 等^[22]通过 3 158 名华盛顿地区孕妇的队列研究也得出类似的结论,即调整混杂因素后,孕早期血红素铁摄入高($\geq 1.12 \text{ mg/d vs. } < 0.48 \text{ mg/d}$)的孕妇有更大的可能导致 GDM($RR = 2.15, 95\% CI: 1.09 \sim 4.27$)。之后 2016 年 Darling 等^[15]根据 7 229 名加拿大和美国孕妇的病例对照研究也发现血红素铁的摄入过量(1.50 mg/d vs. 0.28 mg/d)与 GDM 呈正相关($OR = 1.55, 95\% CI: 0.98 \sim 2.46$),2017 年 Marí-Sanchis 等^[21]

根据 3 298 名西班牙大学毕业生的队列研究也得到了是一致的结论(6.4 mg/d *vs.* 3.4 mg/d, *OR* = 2.21, 95% *CI*: 1.37~3.58)。同时,也查阅了相关研究的 meta 分析,2016 年的一篇 meta 分析通过整合相关研究,结果认为血红素铁摄入较高的孕妇 GDM 的发病风险会提高 53% (*RR* = 1.53, 95% *CI*: 1.17~2.00)^[23]。

综上,现有研究均表明血红素铁摄入较高与 GDM 的发病风险呈正相关,但由于 GDM 的致病因素是由环境及遗传共同作用,引起 GDM 机制仍不明确,且各研究不同的研究人群,其生活习惯和膳食结构有明显差异,导致不同地区人群血红素铁的摄入量也存在差异,因此各研究之间的差异较大^[15, 17, 21~22]。其次目前的研究仅调查了孕期血红素铁的摄入与 GDM 的关联,尚未发现孕前及孕期血红素铁摄入的变化与 GDM 关系的相关文献,因此无法得知是否为孕期膳食结构改变,导致 GDM 的发生。而且目前都为观察性研究,尚无随机对照试验探讨妊娠期妇女膳食中血红素铁摄入对 GDM 的影响,无法排除未知混杂因素对结局的影响,比如,加工肉类中的亚硝酸盐和其他防腐剂,以及食物的烹饪过程中产生的高级糖基化产物对血糖的影响^[24]。因此,需要更完善的研究设计,同时在可行的基础上,开展随机对照试验。

1.2 非血红素铁 非血红素铁指含蛋白质或蛋白质复合体中血红素形态以外的铁离子,主要以络合物的形式存在于植物性食物中,在吸收前必须先和有机部分分离,还原为亚铁离子才能被吸收^[25]。因此,膳食中的非血红素铁较血红素铁来说人体吸收较少。而且还会影响其他食物的吸收。但有研究认为,此铁元素是 GDM 的保护性因素^[15, 22]。

根据 2011 年 Qiu 等^[22]对 3 158 名华盛顿地区孕妇的随访研究发现,非血红素铁摄入较高的孕妇 GDM 的发病风险下降 70% (≥ 12.98 mg/d *vs.* < 9.10 mg/d, *RR* = 0.3, 95% *CI*: 0.09~0.99), 2016 年 Darling 等^[15]对 7 229 名加拿大和美国孕妇的病例对照研究显示,非血红素铁摄入较高的孕妇 GDM 的患病风险下降 52% (≥ 13.39 mg/d *vs.* < 9.85 mg/d, *OR* = 0.48, 95% *CI*: 0.28~0.81), 研究均认为膳食中非血红素铁的摄入与 GDM 呈负相关,即非血红素铁对孕妇是一种保护性因素,可以预防 GDM 的发生。但导致这种结果的原因却没有深入的讨论,而且有研究发现,新鲜蔬菜、水果和坚果的摄入可有效地预防 GDM^[26],虽然 Qiu 和 Darling 的研究调整了相关混杂因素(如膳食纤维),但忽略了孕妇的膳食模式和生活方式的影响。同时 2011 年 Bowers (≥ 45.33 mg/d *vs.* < 7.58 mg/d) 和 2017

年 Marí-Sanchis (≥ 22.4 mg/d *vs.* < 14.4 mg/d) 的研究认为非血红素铁的摄入与 GDM 的发病风险无关^[17, 21]。

综上所述,不同研究之间还存在矛盾,且相关文献较少,其原因可能是由于研究人群以及饮食习惯的不同所致。而且非血红素铁预防 GDM 的生理机制未见文献报道,目前只能从孕妇的膳食摄入中得到初步的结论。因此,尚需开展进一步的相关研究,探索非血红素铁的摄入与 GDM 之间的联系。

1.3 铁补充剂 除了从膳食中获取铁元素,女性孕期及哺乳期通常会有常规性补铁以维持正常的妊娠,铁剂的补充量一般以体内铁蛋白的含量作为参考。有研究认为,当孕妇体内铁蛋白浓度 > 70 $\mu\text{g/L}$ 时不建议补铁,当铁蛋白浓度为 $30 \sim 70$ $\mu\text{g/L}$ 时每天需补充铁剂 $30 \sim 40$ mg,而当铁蛋白浓度为 < 30 $\mu\text{g/L}$ 时每天需补充铁剂 $60 \sim 80$ mg^[27]。适量的补充铁剂不仅可以预防孕妇贫血,还能预防早产、低出生体重儿,降低新生儿死亡率^[28]。但也有研究发现补充铁会引起孕妇血红蛋白水平升高,高浓度血红蛋白的孕妇血液黏度增加,胎盘灌注效率降低,导致不良妊娠结局^[29~30]。同样,对于铁补充剂与 GDM 的关系,各研究结果之间也存在争议^[16~17, 31~32]。

2009 年 Simona 对 1 000 位白种人孕妇按 WHO 标准进行 OGTT 检验,病例对照研究结果发现,孕期摄入铁补充剂的孕妇会更容易妊娠期女性糖耐量值升高 (*OR* = 3.36, 95% *CI*: 1.5~7.53), 导致女性患 GDM 的风险增加 2.36 倍,而且口服葡萄糖耐量试验结果显示,无论 GDM 还是正常血糖的孕妇,补铁孕妇的糖耐量值比未补铁孕妇的糖耐量值更高^[16]。但此研究未按剂量进行分层比较,无法确定剂量-反应关系。2011 年 Bowers 等^[17]进行了一项对 13 475 名美国籍护士样本队列研究,GDM 的诊断以自报的方式,结果发现孕早期铁剂的摄入量 (≥ 60 mg/d *vs.* $<$ 未摄入) 与 GDM 无统计学关联。2018 年,中国的 Ma' Anshan birth cohort (MABC) 研究通过对 3 289 名安徽女性的 OGTT 实验结果,同样认为二者无统计学关系,但此研究却发现孕前补充铁剂是引起孕妇 GDM 的重要因素之一,GDM 的患病风险提高了 57% (*OR* = 1.57, 95% *CI*: 1.06~2.32)^[32],该研究同样未按剂量进行分层比较。此外,香港通过一项对 1 164 名孕妇的 RCT 研究证明孕早期摄入较高 (≥ 60 mg/d *vs.* $<$ 未摄入) 铁补充剂不会增加 GDM 风险,反而有利于孕妇妊娠期胎儿的发育^[31]。可见,对于铁补充剂与 GDM 之间的关系尚有争议。其原因可能是研究人群以及饮食习惯的不同导

致各研究可比性较差,加上铁补充剂种类繁多,有研究并未对不同类型的铁补充剂对孕妇的作用进行分类。另外芬兰的一项研究发现,孕期铁元素摄入量增加会增大 GDM 的发病风险,但这种风险仅存在于怀孕初期没有贫血的孕妇^[33],说明孕妇对膳食铁或补充铁的反应以及它们对葡萄糖代谢的影响可能取决于孕妇对铁元素代谢的差异。最重要的是大部分研究没有对铁补充剂的摄入量进行分层分析,无法反映二者之间的剂量-反应关系。因此,如果比较孕妇孕前和孕期铁补充量的动态变化。可能会得到更可靠的结论。

2 生理机制

2.1 氧化应激机制 铁元素作为生物氧化损伤的催化剂,可引起机体的氧化应激反应。而胰岛 β 细胞的抗氧化能力较弱^[34],容易受到氧化应激作用的影响。因此,如果铁元素摄入过量而导致铁元素在体内沉积,铁元素可通过 Fenton 反应($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{HO}^\cdot$)加快自由基的生成,同时,氧自由基在体内游离铁的作用下产生羟基或铁离子等活性氧簇,引起进一步的氧化损伤。有研究表明,GDM 发病机制的主要原因是由于孕妇胰岛素分泌相对减少,并且伴有妊娠诱导的胰岛素抵抗^[15]。而铁元素的过度氧化应激可能会影响胰岛 β 细胞的功能,导致 β 细胞毒性, β 细胞功能障碍以及葡萄糖代谢受损,从而降低孕妇胰岛素的分泌,进而导致孕妇糖代谢异常,引起 GDM 的发生^[35]。

2.2 炎症因子机制 炎症细胞因子,包括肿瘤坏死因子和白细胞介素-1 会诱导人体铁蛋白合成^[36]。因此,当存在感染或炎症时,测量铁蛋白水平来代表体内铁储存是不可靠的^[18, 37]。有研究表明,怀孕本身即是一种炎症状态,早在妊娠 4 周时,孕妇血清中的 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高^[38],血清中 CRP 和铁蛋白的水平较高时,会导致孕妇 GDM 的发生^[18]。也有研究认为,脂肪组织作为低水平慢性炎症的重要决定因素,与孕妇血清 CRP 水平存在相关性,引起孕妇 GDM 的发病^[39-40]。Wolf 等^[41]发现,血清 CRP 较高与 GDM 风险相关是由于 BMI 是两者的中间因素。而 Qiu 等^[42]认为高水平的 CRP 与 GDM 风险水平有关,但与母亲肥胖无关。上述研究认为 GDM 的病理生理学可能存在系统性炎症,表现为血清铁蛋白和 CRP 水平的升高。因此,有研究利用可溶性转铁蛋白受体(sTfR)或铁调素(Hepcidin)来反应孕期铁蛋白水平,以排除炎症因子诱导铁蛋白升高的影响。但仍需要进一步的研究确定合适的指标来评估孕期高铁

水平与 GDM 的关联^[43-45]。

3 小结与展望

综上所述,我国 GDM 的发病率逐年升高^[2],而铁摄入对于 GDM 的发生及发展都有一定的影响,但不同类型的铁与 GDM 的关联性各研究之间存在争议,同时各研究之间也存在不足^[15-17]。例如,目前 GDM 确诊方法、研究人群的生活方式以及各地区饮食习惯的不同;同时应尽可能地控制存在的混杂因素;且目前铁元素与 GDM 的生理机制尚未明确,两者之间关联性的基础研究还有待深入,使用更有效的指标来阐释铁元素参与 GDM 发生的机制,同时开展良好设计的人群研究和随机对照试验,探讨两者之间是否存在剂量-反应关系,再进一步明确二者之间的因果关系,从而为合理的提出 GDM 营养干预计划,找到控制 GDM 发病和改善 GDM 结局的最佳途径,提供科学依据。

参考文献

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2009,32 (Suppl 1):S62-S67.
- [2] 关怀,尚丽新. 妊娠期糖尿病流行现状[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015,31(1):91-94.
- [3] Kataria Y, Wu Y, Horskaer PH, et al. Iron status and gestational diabetes-A meta-analysis[J]. Nutrients, 2018,10(5):333-348.
- [4] 杨幼林,赵荷兰,安利红,等. 妊娠期糖尿病产妇产后糖尿病发生情况及危险因素研究[J]. 实用预防医学, 2017,24(6):696-698.
- [5] Waters TP, Dyer AR, Scholtens DM, et al. Maternal and neonatal morbidity for women who would be added to the diagnosis of GDM using IADPSG criteria: a secondary analysis of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study[J]. Diabetes Care, 2016,39(12):2204-2210.
- [6] Boghossian NS, Yeung E, Albert PS, et al. Changes in diabetes status between pregnancies and impact on subsequent newborn outcomes[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014,210(5):431.
- [7] Gavin J, Alberti K, Davidson M, et al. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 1997,20(7):1183.
- [8] Kim SY, England L, Wilson HG, et al. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity[J]. Am J Public Health, 2010,100(6):1047-1052.
- [9] Bah A, Wegmuller R, Cerami C, et al. A double blind randomised controlled trial comparing standard dose of iron supplementation for pregnant women with two screen-and-treat approaches using hepcidin as a biomarker for ready and safe to receive iron[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016,16(1):157.
- [10] Lambing A, Kachalsky E, Mueller ML. The dangers of iron overload: bring in the iron police[J]. J Am Acad Nurse Pract, 2012,24(4):175-183.
- [11] 顾伊丽,邵宗鸿. 铁负荷过载研究进展及治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2010,30(12):1141-1142.

- [12] Liu XN, Liu PY. The effectiveness of weekly iron supplementation regimen in improving the iron status of Chinese children and pregnant women[J]. Biomed Environ Sci, 1996,9(2-3):341-347.
- [13] 钟才云,马凤楼. 血红素铁的生物利用研究[J]. 营养学报, 1989, 11(2):135-140.
- [14] Milman N. Iron in pregnancy: How do we secure an appropriate iron status in the mother and child? [J]. Ann Nutr Metab, 2011,59(1): 50-54.
- [15] Darling AM, Mitchell AA, Werler MM. Preconceptional iron intake and gestational diabetes mellitus[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016,13(6).
- [16] Bo S, Menato G, Villosio P, et al. Iron supplementation and gestational diabetes in midpregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009,201(2): 151-158.
- [17] Bowers K, Yeung E, Williams MA, et al. A prospective study of prepregnancy dietary iron intake and risk for gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2011,34(7):1557-1563.
- [18] Chen X, Scholl TO, Stein TP. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: the Camden study[J]. Diabetes Care, 2006,29(5):1077-1082.
- [19] 吴斌,游开绍. 血红素铁防治缺铁性贫血研究[J]. 海峡药学, 1997, 9(1):130-131.
- [20] Reizenstein P. Heme and non-heme iron in the prevention and treatment of iron deficiency anemia[J]. Nord Med, 1988,103(4): 130-131.
- [21] Mari-Sanchis A, Diaz-Jurado G, Basterra-Gortari FJ, et al. Association between pre-pregnancy consumption of meat, iron intake, and the risk of gestational diabetes: the SUN project[J]. Eur J Nutr, 2018,57(3):939-949.
- [22] Qiu C, Zhang C, Gelaye B, et al. Gestational diabetes mellitus in relation to maternal dietary heme iron and nonheme iron intake[J]. Diabetes Care, 2011,34(7):1564-1569.
- [23] Fu S, Li F, Zhou J, et al. The relationship between body iron status, iron intake and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(2):e2383.
- [24] Zhang C, Rawal S. Dietary iron intake, iron status, and gestational diabetes[J]. Am J Clin Nutr, 2017,106(Suppl 6):1672S-1680S.
- [25] Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 289(4):631-635.
- [26] Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, et al. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2006,49(11):2604-2613.
- [27] Milman N. Oral iron prophylaxis in pregnancy: not too little and not too much[J]. J Pregnancy, 2012,2012:514345.
- [28] Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, et al. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth[J]. JAMA, 2000,284(20):2611-2617.
- [29] Huisman A, Aarnoudse JG. Increased 2nd trimester hemoglobin concentration in pregnancies later complicated by hypertension and growth retardation. Early evidence of a reduced plasma volume[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1986,65(6):605-608.
- [30] Steer P, Alam MA, Wadsworth J, et al. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups [J]. BMJ, 1995,310(6978):489-491.
- [31] Chan KK, Chan BC, Lam KF, et al. Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes - a randomised placebo-controlled trial[J]. BJOG, 2009,116(6):789-798.
- [32] Zhu B, Liang C, Xia X, et al. Iron-related factors in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: the Ma'an Shan Birth Cohort (MABC) Study[J]. Biol Trace Elem Res, 2018, 191(1):45-53.
- [33] Helin A, Kinnunen TI, Raitanen J, et al. Iron intake, haemoglobin and risk of gestational diabetes: a prospective cohort study[J]. BMJ Open, 2012,2(5):185-196.
- [34] Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, et al. What is gestational diabetes? [J]. Diabetes Care, 2007,30 (Suppl 2):S105-S111.
- [35] Liu Q, Sun LY, Wang G, et al. Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications[J]. Curr Med Chem, 2009,16(1):113-129.
- [36] Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein[J]. Blood, 2002,99(10):3505-3516.
- [37] Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, et al. Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease[J]. J Pediatr, 2005,147(1):62-66.
- [38] Sacks GP, Seyani L, Lavery S, et al. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation[J]. Hum Reprod, 2004,19(4): 1025-1030.
- [39] Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, et al. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003,88(8):3507-3512.
- [40] Kriketos AD, Greenfield JR, Peake PW, et al. Inflammation, insulin resistance, and adiposity: a study of first-degree relatives of type 2 diabetic subjects[J]. Diabetes Care, 2004,27(8):2033-2040.
- [41] Wolf M, Sandler L, Hsu K, et al. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes[J]. Diabetes Care, 2003,26(3): 819-824.
- [42] Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, et al. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2004,18(5):377-384.
- [43] Rohner F, Namaste SM, Larson LM, et al. Adjusting soluble transferrin receptor concentrations for inflammation: biomarkers reflecting inflammation and nutritional determinants of anemia (BRINDA) project[J]. Am J Clin Nutr, 2017,106(Suppl 1):372S-382S.
- [44] Tarim E, Kilicdag E, Bagis T, et al. High maternal hemoglobin and ferritin values as risk factors for gestational diabetes [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2004,84(3):259-261.
- [45] Knowles J, Thurnham DI, Phengdy B, et al. Impact of inflammation on the biomarkers of iron status in a cross-sectional survey of lao women and children[J]. Br J Nutr, 2013,110(12):2285-2297.