

ارتباط سطح سرمی فریتین و آهن با دیابت بارداری

محمد افخمی اردکانی^{۱*}، مریم رشیدی^۱

چکیده

مقدمه: بارداری یک حالت فیزیولوژیک است که به علت وجود میتوکندری های غنی جفت، شرایطی را ایجاد می کند که مورد توجه استرس اکسیداتیو می باشد. فلزات انتقالی به ویژه آهن که در جفت بسیار فراوان هستند، در ایجاد رادیکال های آزاد دخیلند. همچنین مطالعات نشان داده اند که رادیکال های آزاد در ایجاد دیابت بارداری نقش دارند. این مطالعه جهت مقایسه پارامترهای آهن در دو گروه زنان دارای دیابت بارداری و زنان فاقد دیابت بارداری انجام گرفته است.

روش ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۳۴ نفر از زنان باردار دارای دیابت بارداری به عنوان گروه مورد و ۳۴ نفر از زنان باردار فاقد دیابت بارداری به عنوان گروه شاهد انتخاب شده و دو گروه از لحاظ سن، تعداد پاریتی، نمایه توده بدنی و محل مراجعه با هم همسان شدند. پارامترهای آهن بدن شامل فریتین، آهن سرم و ظرفیت کلی اتصال آهن به ترانسفرین، درصد اشباع ترانسفرین، هموگلوبین، متوسط حجم گلبولی و متوسط هموگلوبین گلبولی در هفته های ۲۴ تا ۲۸ بارداری با هم مقایسه شدند.

یافته ها: در این مطالعه غلظت فریتین، آهن سرم، درصد اشباع ترانسفرین، هموگلوبین، متوسط حجم گلبولی و متوسط هموگلوبین گلبولی در زنان دارای دیابت بارداری به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود. همچنین ظرفیت اتصال آهن به ترانسفرین نیز به طور معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود ($P < 0/05$). در مورد سایر متغیرها شامل نمایه توده بدنی و تاریخچه فامیلی دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری رابطه معنی داری مشاهده نشد.

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه، ارتباط معنی داری را بین پارامترهای آهن بدن مادر و دیابت بارداری نشان می دهند که نتایج مطالعات قبلی را تایید می کند. این مطالعه پیشنهاد می کند نقش آهن اضافی ناشی از تجویز مکمل های آهن در طی دوران بارداری در ایجاد دیابت بارداری مورد بررسی بیشتری قرار گیرد.

واژگان کلیدی: دیابت بارداری، آهن سرم، فریتین

۱- مرکز تحقیقات دیابت یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

* **نشانی:** یزد، بلوار جمهوری اسلامی، کوچه اورژانس بیمارستان افشار، مرکز تحقیقات دیابت یزد، پست الکترونیک: afkhamiam@yahoo.com، تلفن: ۵۲۵۸۲۳۴، ۵۲۲۳۹۹۹-۰۳۵۱، نامبر: ۵۲۵۸۲۵۴-۰۳۵۱

مقدمه

بارداری یک حالت فیزیولوژیک است که به علت وجود میتوکندری های غنی جفت، شرایطی را ایجاد می کند که مورد توجه استرس اکسیداتیو می باشد. فلزات انتقالی به ویژه آهن که در جفت بسیار فراوان هستند در ایجاد رادیکال های آزاد دخیلند، [۲،۱]. افزونی آهن بدن و استرس اکسیداتیو در پاتوژنز و افزایش خطر دیابت نوع ۲ و سایر اختلالات آن نقش دارند. اکنون مشخص شده که آهن بر روی متابولیسم گلوکز حتی در غیاب زیادی آهن اثر می گذارد. مطالعات نشان داده اند که ذخیره آهن بدن در ایجاد اختلال تحمل گلوکز در دیابت نوع ۲ [۳،۴] و در دیابت بارداری [۵] نقش دارند. استرس اکسیداتیو و سایتوکین های التهابی این حوادث را وسعت بخشیده و تقویت می کنند [۶]. در مطالعه Lachili و همکارانش دیده شد که تجویز یک مکمل آهن با ویتامین C در سه ماهه سوم بارداری باعث افزایش پارامترهای آهن بدن مادر شده و همچنین TBARS¹ که یک نشانگر استرس اکسیداتیو ناشی از پراکسیداسیون لیپید می باشد نیز به طور معنی داری در گروهی که مکمل آهن دریافت کردند بالاتر از گروه کنترل بود [۷].

در موش های آزمایشگاهی، هم کمبود و هم زیادی آهن باعث آسیب میتوکندری توسط رادیکال های آزاد می شود [۸]. نتایج برخی مطالعات نشان داده که وجود برنامه های تکمیلی آهن باعث شده که سلول های مخاطی روده به طور ثابت در معرض مقدار زیادی آهن جذب نشده و استرس اکسیداتیو قرار گیرند [۹].

بسیاری از مطالعات نشان داده اند بالا بودن هموگلوبین مانند پایین بودن آن باعث عوارضی در بارداری و پیامد نامطلوب بارداری می شود [۱۰،۱۱]. این عوارض شامل وزن کم هنگام تولد، کوچک بودن نوزاد نسبت به سن بارداری، تولد زودرس، افزایش مرگ و میر حول و حوش زایمان و پره اکلامپسی هستند [۱۲،۱۳]، اما در هیچ یک از این مطالعات دیابت بارداری گزارش نشده است. ولی چندین مطالعه اخیر نشان داده اند که بالا بودن

هموگلوبین مادر یک عامل خطر غیر وابسته برای دیابت بارداری محسوب می شود [۱۵،۱۴]. در یک مطالعه بر روی زنان فاقد هموگلوبینوپاتی زمینه ای، نشان داده شد که غلظت هموگلوبین مادری بیش از ۱۳ gt/dl در اولین ویزیت دوران بارداری یک عامل خطر در ایجاد دیابت بارداری محسوب می شود [۱۶].

البته این مساله قابل ذکر است که در زنان غیر باردار نیز هموگلوبین بالا دارای رابطه معنی داری با قند ناشتا و عدم تحمل گلوکز می باشد [۱۷-۱۹]. بنابراین ارتباط بین سطوح بالای هموگلوبین و عدم تحمل گلوکز می تواند نشان دهنده یک فرآیند عمومی و غیر وابسته به جنس و بارداری باشد. همچنین شواهد نشان می دهند که ارتباطی بین میزان آهن اضافی بدن و متابولیسم انسولین وجود دارد [۶]. مطالعات نشان داده اند که ارتباطی بین سطح فریتین سرم و تظاهرات سندرم متابولیک وجود دارد [۲۳-۲۰]. علاوه بر این یک سندرم با زیادی آهن کبدی همراه با تظاهرات مقاومت به انسولین بدون ارتباط با هموکروماتوز ژنتیکی توضیح داده شده است [۲۴،۲۵].

دیده شده که در اهدا کنندگان مکرر خون که دارای ذخیره آهن کمتری هستند، هیپر انسولینمی بعد از غذا کاهش می یابد [۲۶] و این باعث افزایش حساسیت به انسولین و ایجاد عوامل پیشگیری کننده از دیابت می گردد. در یک مطالعه، زنان با مقادیر فریتین بالا (بیشتر از ۱۰۷ ng/ml)، میزان بروز دیابت نوع ۲ در طول ۱۰ سال بدون ارتباط با سایر عوامل خطر شامل نمایه توده بدنی، سن و نژاد، ۳ برابر بود [۲۷].

افزایش غلظت فریتین سرم که همراه با مقاومت به انسولین و دیابت در جمعیت عمومی می باشد [۲۹،۲۸]، اخیراً در دیابت بارداری نیز گزارش شده است [۱۴]. در یک مطالعه مورد-شاهدی نشان داده شد که سطوح فریتین، درصد اشباع ترانسفرین و غلظت هموگلوبین در گروه دارای دیابت بارداری که فاقد آنمی بودند، بالاتر از گروه کنترل فاقد آنمی بود [۳۰]. همه این یافته ها نشان می دهند که آهن بیش از آن که تا به حال مشخص شده در ایجاد و تقویت آسیب هایی که باعث ایجاد دیابت می شوند دخیل است. این مطالعه جهت مقایسه پارامترهای آهن در

¹ Thiobarbituric Acid Reactive Substrates

حجم گلبولی (MCV) و متوسط هموگلوبین گلبولی (MCH) در یک آزمایشگاه واحد اندازه گیری شدند. آزمایش های هموگلوبین، هماتوکریت، (MCV)، (MCH)، و (MCHC) با کولترکانت 9000-sysmex، آهن سرم و TIBC با اتو آنالیزور RA-1000 با استفاده از کیت زیست شیمی و فریتین سرم با کیت فریتین IRMA شرکت کاوشیار و دستگاه گاما کانترا انجام شد. این تحقیق به تأیید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه رسیده و اصول اخلاق پزشکی در کلیه مراحل رعایت گردید.

بعد از جمع آوری اطلاعات، جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از برنامه آماری SPSS (ویرایش ۱۳) استفاده شد. جهت مقایسه پارامترها بین دو گروه از آزمون دو نمونه مستقل استفاده شد و مقایسه میانگین رتبه فریتین سرم در دو گروه نیز با استفاده از آزمون غیر پارامتریک Mann-Whitney انجام شد و P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۴ زن مبتلا به دیابت بارداری تشخیص داده شده با ۳۴ زن باردار سالم مقایسه شدند. میانگین آهن سرم در گروه دارای دیابت بارداری $100/44 \pm 22/09 \mu\text{g/dl}$ و در گروه سالم (گروه کنترل) $100/44 \pm 22/09 \mu\text{g/dl}$ و در گروه سالم (گروه کنترل) $100/44 \pm 22/09 \mu\text{g/dl}$ این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود (جدول ۱).

میانگین ظرفیت کلی اتصال آهن به ترانسفرین (TIBC) در گروه دارای دیابت بارداری $383/09 \pm 30/55 \mu\text{g/dl}$ و در گروه سالم (گروه کنترل) $457/79 \pm 58/20 \mu\text{g/dl}$ بود، که با یک درجه آزادی با به کار گیری تست دو نمونه مستقل (Independent-Samples T Test) این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود ($P = 0/001$)، (جدول ۱).

میانگین هموگلوبین در گروه دارای دیابت بارداری $11/75 \pm 1/4 \text{gr/dl}$ و در گروه کنترل $13/39 \pm 1/1 \text{gr/dl}$ بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود ($P = 0/001$)، (جدول ۱).

زنان دارای دیابت بارداری و گروه باردار سالم انجام گرفته است.

روش‌ها

در این مطالعه دو گروه از زنان باردار در فاصله بین هفته‌های ۲۴-۲۸ بارداری از لحاظ پارامترهای آهن مقایسه شدند. در این مطالعه دیابت بارداری به عدم تحمل گلوکز با شدت متغیر که اولین بار در طی بارداری شروع و یا تشخیص داده شود اطلاق شده، این تعریف صرف نظر از لزوم یا عدم لزوم مصرف انسولین کاربرد دارد [۳۱]. روش نمونه گیری دارای دو مرحله بود، مرحله اول به صورت خوشه ای تصادفی که خوشه مورد نظر بیمارستان بود و از کل بیمارستان های شهر یزد، ۳ خوشه (بیمارستان افشار، بیمارستان شهید صدوقی و بیمارستان مادر) انتخاب شدند، مرحله دوم نمونه گیری به صورت متوالی بود که از بین زنان دارای دیابت بارداری تشخیص داده شده بر اساس کرایتریهای ADA [۳۱] گروه مورد انتخاب شده و سپس براساس عوامل محل مراجعه، سن، تعداد پاریتی و نمای توده بدنی با گروه کنترل همسان سازی گردیدند. افراد گروه کنترل به این صورت انتخاب شدند که در زنان باردار یک غربالگری اولیه در هفته های ۲۴ تا ۲۸ بارداری توسط اندازه گیری گلوکز خون بعد از یک ساعت از مصرف ۵۰ گرم گلوکز خوراکی بدون توجه به آخرین وعده غذایی انجام گرفت (آزمون چالش گلوکز) [۳۱] و در صورتی که گلوکز در این افراد از آستانه ۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر بیشتر بود، از گروه کنترل خارج شده و در غیر این صورت وارد گروه کنترل شدند. همچنین افرادی که دارای بیماری های دیگر نظیر هموگلوبینوپاتی ها، عفونت ها و سایر بیماری های مزمن نیز بودند از مطالعه خارج شدند. بعد از انتخاب نمونه ها و اخذ رضایت، در ابتدا مشخصات فردی افراد در پرسشنامه درج گردیده و سپس از شرکت کنندگان یک نمونه خون گرفته شده و سطح هموگلوبین، ظرفیت کلی اتصال آهن به ترانسفرین^۱، آهن سرم، فریتین، متوسط

¹Transferring Iron Binding Capacity

جدول ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار پارامترهای مربوط به آهن و MCV در گروه زنان حامله با و بدون دیابت بارداری

متغیر	گروه دیابت بارداری	گروه سالم
آهن سرم * ($\mu\text{g/dl}$)	۱۰۰/۴۴±۲۲/۰۹	۵۶/۸۵±۲۳/۰۳
ظرفیت کلی اتصال آهن سرم * ($\mu\text{g/dl}$)	۳۸۳/۰۹±۳۰/۵۵	۴۵۷/۷۹±۵۸/۲۰
هموگلوبین * (gr/dl)	۱۳/۳۹±۱/۱۰	۱۱/۷۵±۱/۴۳
متوسط حجم گلبول قرمز * (fl)	۸۵/۳۴±۱۰/۸۰	۷۷/۶۹±۶/۴۶
درصد اشباع ترانسفرین * (درصد)	۲۶/۴۹±۵/۹۴	۱۲/۷۷±۵/۶۷
فریتین ** (ng/ml)	۷۳/۳۴±۳۱/۷۳	۴۱/۵۵±۲۸/۳۱

جدول فوق مقایسه میانگین پارامترهای مربوط به آهن را بین گروه زنان دارای دیابت بارداری و خانم های باردار فاقد دیابت بارداری نشان می دهد. با بکارگیری تست دو نمونه مستقل مشخص گردید که با یک درجه آزادی اختلاف میانگین آهن سرم، ظرفیت کلی اتصال آهن سرم، فریتین، متوسط حجم گلبول قرمز و درصد اشباع ترانسفرین سرم بین دو گروه از نظر آماری معنی دار بود.

* با استفاده از آزمون Independent-Samples T-test مقایسه دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/05$).

** با استفاده از آزمون Mann-Whitney، مقایسه دو گروه از نظر آماری معنی دار بود.

† مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند.

بحث

این مطالعه نشان داد که میانگین پارامترهای آهن در زنان دارای دیابت بارداری به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل است.

مطالعات متعددی نشان داده اند افزایش ذخایر آهن در جمعیت عمومی همراه با افزایش بروز دیابت بوده است [۳۲، ۳۳]. این یافته ها پیشنهاد کننده این مطلب هستند که برای ارتباط افزایش هموگلوبین و دیابت، وجود زیادی ذخایر آهن بدن و یا حداقل مقدار کافی آهن ضروری است.

اندازه گیری غلظت هموگلوبین یک بررسی استاندارد در بارداری است و میزان هموگلوبین مادر نه تنها نشان دهنده شرایط تغذیه ای مادر [۳۴] بلکه نشان دهنده درجات رقت خون نیز می باشد که هر دو بر روی پیامد بارداری اثر گذار هستند. در یک مطالعه مورد - شاهدی بر روی زنان چینی با نمایه توده بدنی بالاتر از 26 Kg/m^2 ، دیده شد زنانی که دچار عدم تحمل گلوکز بودند (با قند دو ساعت بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز خوراکی)، در حین بارداری غلظت هموگلوبین به طور معنی دار بالاتری از

میانگین فریتین در گروه دارای دیابت بارداری $31/73 \text{ ng/ml} \pm 73/34$ در گروه سالم (گروه کنترل) $41/55 \pm 28/31 \text{ ng/ml}$ بود که با توجه به $P = 0/001$ این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود (جدول ۱). میانگین متوسط حجم گلبولی در گروه دارای دیابت بارداری $FL 85/34 \pm 10/8$ و در گروه سالم (گروه کنترل) $FL 77/69 \pm 6/46$ بود که با توجه به $P = 0/001$ این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود (جدول ۱).

میانگین متوسط هموگلوبین گلبولی در گروه دارای دیابت بارداری $94/46 \text{ pg}$ و در گروه سالم (گروه کنترل) $22/06 \text{ pg}$ بود که با استفاده از Mann-Whitney Test این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود ($P = 0/001$). در این مطالعه اختلاف معنی داری در سابقه فامیلی دیابت بارداری و دیابت نوع ۲ در دو گروه یافت نشد.

افزایش خطر تقریباً ۳ برابر در زنانی که در بالاترین صدک سطوح فریتین سرم در سه ماهه سوم بارداری قرار داشتند، دیده شد [۲۷]. همه این یافته ها نشان می دهد که سطوح بالای فریتین یک عامل خطر در دیابت بارداری محسوب می شود.

این مساله در افراد دارای آنمی فقر آهن نیز دیده شده به طوری که در یک مطالعه در چین دیده شد که ارتباط واضحی بین بروز دیابت بارداری و وجود و یا عدم وجود آنمی در زنان باردار وجود ندارد، اما زمانی که نوع آنمی مورد بررسی قرار گرفت، در زنان دارای آنمی فقر آهن، بروز دیابت بارداری در مقایسه با زنان فاقد آنمی و همچنین زنان دارای تالاسمی مینور یکدوم بود [۳۸]. نتایج مطالعه‌ای دیگر نشان داد شیوع دیابت بارداری در گروه زنان دارای آنمی فقر آهن پایین تر از گروه کنترل بود [۳۹].

در مطالعه‌ای دیگر هیچ اختلافی بین آهن و ظرفیت کلی اتصال آهن به ترانسفرین بین گروه کنترل و گروه دارای اختلال تست تحمل گلوکز یافت نشد، ولی سطح فریتین در گروه دارای اختلال تحمل گلوکز به طور معنی داری بالاتر بود [۵]. حال آن که در مطالعه ما، علاوه بر فریتین سرم، میانگین آهن و درصد اشباع ترانسفرین نیز بالاتر از گروه کنترل و ظرفیت کلی اتصال آهن به ترانسفرین به طور معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود. شاید علت این اختلاف وجود دیابت بارداری واضح در افراد مورد مطالعه ما باشد.

یافته های بدست آمده از این مطالعه نشان دهنده این است که نه تنها میزان ذخایر آهن بدن، بلکه حتی میزان آهن سرم نیز در زنان دارای دیابت بارداری به طور واضحی بالاتر از گروه کنترل است لذا باید فواید و خطرات افزایش آهن بدن مادر توسط تجویز مکمل آهن در دوران بارداری بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. با وجودی که تجویز آهن می تواند باعث بهبود پیامد بارداری در زنان دارای آنمی فقر آهن شود، ولی ممکن است زمانی که مادر دارای ذخایر آهن طبیعی باشد باعث افزایش خطر عوارض بارداری مانند دیابت بارداری شود. چرا که افزایش ذخایر آهن بدن می تواند باعث افزایش

گروه کنترل داشتند [۱۵]. به علاوه در همان مطالعه بروز دیابت بارداری در زنان دارای آنمی فقر آهن نه تنها پایین تر از زنان فاقد آنمی بود، بلکه به طور معنی داری پایین تر از زنان دارای تالاسمی مینور نیز بود [۳۵]. در مطالعه ما نیز میانگین هموگلوبین در زنان دارای دیابت بارداری به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود که یافته های دیگران را تایید می کند.

در یک مطالعه آینده نگر و مشاهده ای بر روی ۷۶۱ زن غیر دیابتی که دارای غلظت هموگلوبین بالاتر از 10 gr/dl یا متوسط حجم گلبولی بالاتر از 80 FL در اولین ویزیت دوران بارداری بودند، غربالگری دیابت بارداری بین هفته های ۲۴ تا ۲۸ بارداری انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد بروز دیابت بارداری در زنانی که دارای غلظت هموگلوبین بیشتر از 13 gr/dl در اولین ویزیت بارداری بودند، به طور معنی داری بالاتر بود ($1.18/7\%$ در مقابل $1.10/9\%$) [۱۴]. متوسط حجم گلبولی، یک نمایه قوی نشان دهنده شرایط آهن بدن در زنان بدون هموگلوبینوپاتی می باشد [۳۷، ۳۶]. در مطالعه ما هم میانگین متوسط حجم گلبولی در گروه دارای دیابت بارداری مورد مطالعه $10/8 \pm 85/34$ و در گروه زنان باردار سالم (گروه کنترل) $10/9 \pm 6/46$ و $77/69$ بود و این نشان دهنده آن است که میانگین متوسط حجم گلبولی در گروه زنان فاقد دیابت بارداری پایین تر از حد طبیعی ($98-78 \text{ FL}$) است و مؤید مطالعات دیگر می باشد.

در مطالعه‌ای دیگر بر روی ۴۰۱ زن باردار که فاقد زن و دیابت بارداری بودند، هیچ اختلاف معنی داری بین زنان دارای دیابت بارداری و گروه کنترل از نظر وزن، اندکس توده بدنی، هموگلوبین سه ماهه سوم و نمایه های گلبول قرمز یافت نشد اما غلظت فریتین سرم، آهن، درصد اشباع ترانسفرین و هموگلوبین بعد از زایمان در زنان دارای دیابت بارداری به طور معنی داری بالاتر بود [۳۰]، که مشابه نتایج بدست آمده از مطالعه ما است ولی این اختلاف در مورد نمایه توده بدنی صادق نبود.

در مطالعه‌ای دیگر که بر روی ۱۰۲۳ زن باردار، افزایش ۲ برابر در خطر پیدایش دیابت بارداری در زنانی که در بالاترین صدک میزان فریتین سرم در ابتدای مطالعه و

دوران بارداری و نقش عوامل تغذیه ای در ایجاد دیابت بارداری می باشد.

سپاسگزاری

از سرکار خانم دکتر شکوه امامی که در انجام این پروژه ما را یاری دادند و همچنین از پرسنل مرکز تحقیقات دیابت یزد و بیماران شرکت کننده در طرح تشکر و قدردانی می گردد.

استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال های آزاد در طی بارداری شده و منجر به ایجاد دیابت شود [۲]. البته این فرضیه نیز وجود دارد که شیوع بیشتر دیابت بارداری در زنان دارای ذخایر آهن بیشتر به علت شرایط تغذیه ای بهتر در این افراد باشد. برای مشخص شدن این مطلب نیاز به بررسی های بیشتری در رابطه اثرات تجویز آهن در

مآخذ

- Casanueva E , Viteri EF. Iron and oxidative stress in pregnancy . *J Nutr* 2003 ; 133:1700S-1708S.
- HalliwelB,GutteridgeJM.*Free radicals in medicine and biology* . 2ed. Oxford : Clarendon Press,1999.
- Medalie JH, PapieR CM, Goldbourn U, Herman JB: Major factors in the development of diabetes mellitus in 10,000 men. *Arch Intern Med* 1975; 135 : 811 –817.
- 17-Barbieri M, Ragno E, Benvenuti E, Zito GA, Corsi A, Ferrucci L: New aspects of the insulin resistance syndrome: impact on haematological parameters. *Diabetologia* 2001; 44 : 1232 –1237.
- Lao TT, Tam K-F: Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1368 –1369.
- Fernandez-R JM, Lopez BA , Ricart Wifredo. Cross-Talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2348-2354.
- Lachili B, Hininger I, Faure H, et al. Increased lipid peroxidati pregnant women after iron and vitamin C supplementation. *Biol Element Res* 2001; 83: 103–10.
- Srigiridhar, K., Nair, K. M., Subramanian, R. & Singotamu, L. . Oral repletion of iron induces free radical mediated alterations in the gastrointestinal tract of rat. *Mol Cell Biochem* 2001; 219: 91–98.
- Abraham, S. C., Yardley, J. H. & Wu, T. T. Erosive injury to the upper gastrointestinal tract in patients receiving iron medication: an underrecog- nized entity. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1241–1247.
- Murphy JF, O’Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF:Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* 1986; 1: 992–995.
- KnottnerusJA,DelgadoL,KnipschildPG, Essed GGM, Smits F: Maternal hemoglobin and pregnancy outcome(Letter). *Lancet* 1989; 2: 282.
- Rasmussen S, Oian P: First- and second- trimester hemoglobin levels: relation to birth weight and gestationalage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 246–251.
- SteerP,AlamMA,WadsworthJ,WelchA: Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ* 1995; 310 : 489–491.
- Lao TT , Chan LY , Tam KF , Ho LF . Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes melliyus in chinese women . *Obestee & Gynec* 2002; 99: 807-812.
- Lao TT, Ho LF: Impaired glucose tolerance and pregnancy outcome in Chinese women with high body mass index. *Hum Reprod* 2000; 15: 1826–1829.
- Graham JJ, Ryall RG, Wise PH: Glycosylated haemoglobin and relative polycythaemia in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1980; 18: 205–207.
- Rao GMM, Morghom LO: Erythrocyte and hemoglobin levels in diabetic women. *Eur J Appl Physiol* 1984; 152: 272–275.
- Harlan LC, Harlan WR, Landis JR, GoldsteinNG :Factors associated with glucose tolerance in adults in the United States. *Am J Epidemiol* 1978; 126: 674–684.
- Rao GMM: Erythrocyte count changes in obesity and diabetes. *Indian J Zool* 1987; 10: 1–6.
- Fernandez Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, Fernandez-Castaner M, SolerJ: Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21 :62–68.
- Festa A, D’Agostino R, Tracey RP, Haffner SM: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1131–1137.
- Piperno A, Trombini P, Gelosa M, Mauri V,PecciV,VerganiA,SalvioniA,Marian R, Mancina G: Increased serum ferritin is common in men with essential hyperten- sion. *J Hyperten* 2002; 20: 1513–1518.
- Williams MJ, Poulton R, Williams S: Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis* 2002; 165 :179–184.
- Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, DeugnierY:A new syndrome of liver iron overload with normal transferring saturation. *Lancet* 1997; 349: 95–97.
- Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, Le Gall JY, Brissot P, David V, Deugnier Y: Insulin resistance-associated

- hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117: 1155–1163.
26. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, Stampfer MJ: Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2001; 103 : 52 – 57.
 27. Scholl OT. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(suppl): S 1218– S 22.
 28. Tuomainen T-P, Korpela H, Nyysönen K, Lakka T, Salonen R, Kaplan GA, Tervahauta A, Salonen JT: Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations: population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care* 1997; 20: 426–428.
 29. Fernandez-Real J-M, Casamitjana-Abella R, Ricart-Engel W, Cabrero D, Arroyo E, Fernández-Castan?er, Soler J: Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 62–68.
 30. Lao TT CP, Tam KF: Gestational diabetes mellitus in the last trimester: a feature of maternal iron excess? *Diabet Med* 2001; 18 : 218 –223.
 31. Position Statement . Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004 ; 27: S88-S90.
 32. Salonen JT, Tuomainen T-P, Nyysönen K, Lakka H-M, Punnonen K: Relationship between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. [Letter] *BMJ* 1998; 317: 727.
 33. Ford ES, Cogswell ME: Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1978–1983.
 34. Scholl TO, Hediger ML: Anemia and iron deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1994; 59 (Suppl 2): S 492– S 500.
 35. Lao TT, Pun TC. Anaemia in pregnancy Is the current definition meaningful? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 68: 53–8.
 36. Tam K-F, Lao TT: Hemoglobin and red cell indices correlated with serum ferritin concentration in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 427–431.
 37. Godfrey KM, Redman CWG, Barker DJP, Osmond C: The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 886–891.
 38. Lao TT, Pun TC. Anaemia in pregnancy: is the current definition meaningful? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 68: 53–58.
 39. Lao TT, Ho LF. Impact of iron deficiency anemia on prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 650-656.