

# Czynniki wpływające na poród przedwczesny

## Nutritional factors and preterm delivery

Emilia Czerwińska

Katedra Dietetyki Wydziału Nauk o Żywieniu Człowieka  
i Konsumpcji Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego, Warszawa, Polska

### Streszczenie

Poród przedwczesny w medycynie jest nadal niewyjaśnionym zjawiskiem. Nie do końca wiadomo, co go wywołuje i jak go przewidzieć. Określenie czynników indukujących jest kluczowe ze względu na liczbę kobiet rodzących przedwcześnie oraz na skutki, jakie niesie za sobą wcześniactwo. W pracy przedstawiono czynniki mogące mieć wpływ na poród przedwczesny. Dotychczas koncentrowano się głównie na medycznych aspektach. Wiele badań potwierdza natomiast, że zrównoważona dieta, bogata w białka z wielu źródeł, wpływa na zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego, a dieta bogata w żywność przetworzoną oraz typu fast food jest dla ciężarnych niekorzystna. Ważnymi składnikami pokarmowymi są cynk oraz PUFA v-3, które w niewielkim stopniu zmniejszają ryzyko przedwczesnego urodzenia. Zauważono również, że na poród przedwczesny może mieć wpływ niedożywienie, które aktywuje kortyzol i oksytocynę, jak również zwiększa stan zapalny. Natomiast na mniejsze ryzyko porodu przedwczesnego mogą wpływać długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, ale ich skuteczność oraz ilość należałoby jeszcze potwierdzić innymi badaniami. Niedokrwiłość z powodu niedoboru żelaza jest związana ze znacznie niższym pobraniem energii i spożyciem żelaza we wczesnej fazie ciąży. Zwiększa to ryzyko porodu przedwczesnego oraz niskiej masy urodzeniowej. Potwierdzone działanie u kobiet z wysokim ryzykiem porodu przedwczesnego wykazuje 17-hydroksyprogesteron (17P), mimo tego odsetek przedterminowych porodów w tej grupie pozostawał bardzo wysoki. Z powodu braku jednoznacznych czynników oraz środków mogących zapobiegać porodowi przedwczesnemu, dalsze badania nad identyfikacją innych przyczyn porodu przedwczesnego i innych metod zapobiegania są niezbędne.

**Słowa kluczowe:** czynniki, poród przedwczesny, ciąża

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 2: 52–57

### Wstęp

Pomimo postępu medycyny odsetek porodów przedwczesnych nadal jest na bardzo wysokim poziomie (w Polsce wynosi on ok. 6%, w innych krajach waha się od 4 do 16%) [1]. Poród przedwczesny to zakończenie ciąży przed czasem, czyli między 23. a 37. tygodniem ciąży. Jest to jedna z większych zagadek współczesnego położnictwa dotycząca bardzo wielu kobiet [2]. Od około 50 lat prowadzone są badania mające na celu zidentyfikowanie tego, co może powodować poród przedwczesny oraz jak go przewidywać. Z obserwacji wynika, że mogą je wywoływać warunki w jakich żyje matka. Najczęściej

wymienianymi czynnikami są: stan cywilny, wiek, wykształcenie, warunki zamieszkania, praca zawodowa, stan odżywienia oraz problemy psychologiczne matki. Ich wpływ jest najbardziej znaczący w pierwszym trymestrze ciąży [3, 4].

Wysoki odsetek porodów przedwczesnych można zaobserwować w Stanach Zjednoczonych, gdzie od 20 lat liczba kobiet rodzących przedwcześnie stale rośnie. Pomimo wielu prób nie znaleziono dotąd skutecznej terapii ani metody zapobiegania temu niepokojącemu zjawisku [5].

Niezwykle ważne jest, aby zidentyfikować modyfikowalne czynniki wywołujące poród przedwczesny, aby móc

zapobiegać wcześniactwu, niskiej masie urodzeniowej, a także innym, późniejszym niekorzystnym następstwom zdrowotnym dla niemowlęcia.

## Poród przedwczesny – czynniki pozażywiieniowe

Za pioniera badań nad porodem przedwczesnym uważa się Papiernika, który jako jeden z pierwszych opublikował w 1969 roku metodę identyfikacji czynników mogących powodować poród przedwczesny [6]. Piętnaście lat później opracował i opublikował czynniki porodu przedwczesnego, dzieląc je na czynniki medyczne oraz socjalne. Do czynników medycznych zaliczony został obciążony wywiad, czyli wcześniejsze martwe urodzenia, przebyte porody przedwczesne, przebyte poronienia samoistne i indukowane oraz czynniki występujące w ciąży. Czynniki socjalne to wiek poniżej 18 lat oraz powyżej 36 lat, wielorodność, niski poziom socjalno-demograficzny, wolny stan cywilny oraz palenie papierosów [7]. Ryzyko porodu przedwczesnego można określić na przykład na podstawie badania szyjki macicy czy dzięki białku fibroektynie, która fizjologicznie nie występuje między 23. a 37. tygodniem. Wykryta fibroektyna jest markerem oddzielania się kosmówki i zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia porodu przedwczesnego [2].

Wcześniejsze urodzenie się dziecka może być spowodowane różnymi czynnikami. Poród przedwczesny, tak zwany jatrogenny, wywołany jest przez lekarzy z powodów medycznych na przykład stanu przedrzucawkowego lub ciąży mnogich.

Drugą przyczyną takiego porodu jest przedwczesne odpłynięcie wód płodowych (PPROM). Jego etiologia z reguły jest nieznaną, może być spowodowany na przykład infekcjami, zaburzeniami hormonalnymi, zakażeniami w innych częściach ciała czy zaburzeniami immunologicznymi [8].

Obecnie jedynym stosowanym w medycynie markerem jest pomiar długości szyjki macicy. Za pomocą takiego markeru dość ciężko jednoznacznie określić ryzyko przedwczesnego porodu, ponieważ aż 2/3 kobiet, które rodzą przedwcześnie, nie ma skróconej szyjki macicy. Jeśli szyjka macicy ma powyżej 25 mm ryzyko porodu przedwczesnego określane jest jako 1%, natomiast jeśli jest krótsza, należy zastosować prewencję. Stosowany w takich sytuacjach progesteron wykazuje się dużą skutecznością. Przyjmuje się zasadę, że skrócenie szyjki macicy poniżej 10 mm to ryzyko porodu przedwczesnego o około 90% [9].

## Wpływ żywienia na poród przedwczesny

Zidentyfikowanie wzorców żywieniowych matek jest niezwykle ważne, aby określić, co może powodować wcześniejsze urodzenia. Badania potwierdzają, że odżywianie przed ciążą wpływa na poród oraz noworodka.

Dieta bogata w białka z kilku źródeł, owoce oraz ziarna, związana jest ze zmniejszonym prawdopodobieństwem porodu przedwczesnego. Wiele badań potwierdza zależność między spożyciem wysokobiałkowej żywności oraz warzyw i owoców ze zmniejszeniem ryzyka porodu przedwczesnego. Spożycie dużej ilości tłuszczów, cukrów oraz żywności przetworzonej związane było ze zwiększeniem ryzyka porodu przedwczesnego [10].

Badanie trwające 6 lat na 66 000 ciężarnych w Norwegii również potwierdza tę tezę. Dieta bogata w warzywa, owoce, oleje, pełnoziarniste zboża oraz wodę do picia (tzw. typ „ostrożny”), wiązała się ze znacznie mniejszym prawdopodobieństwem porodu przedwczesnego w porównaniu do diety bogatej w słone przekąski, biały chleb oraz desery i przetworzone produkty mięsne. Badano również model żywienia „tradycyjny”, czyli dietę bogatą w ziemniaki i ryby. Model ten również wiązał się z mniejszym ryzykiem porodu przedwczesnego w porównaniu do spożywania dużej ilości żywności przetworzonej. W badaniu tym pokazano, że kobiety stosujące „ostrożny” lub „tradycyjny” sposób żywienia podczas ciąży wykazywały niższe ryzyko porodu przedwczesnego w porównaniu do innych kobiet. Wyniki te nie mogą ustalić przyczynowości, wspierają porady dietetyczne dla kobiet w ciąży, aby wprowadziły one zrównoważony sposób żywienia, w tym: warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste, ryby oraz piły wodę. Badanie wskazuje, że zwiększenie spożycia żywności związanej z „ostrożnym” schematem żywieniowym jest ważniejsze niż całkowite wyeliminowanie przetworzonej żywności, fast foodów i przekąsek.

Wyniki metaanaliz wykazały, że suplementacja cynkiem [11] i PUFA v-3 [12], ale bez żelaza [13] lub kwasu foliowego [14], doprowadziła do niewielkiego, ale znaczącego zmniejszenia ryzyka przedwczesnego porodu. W niewielu badaniach oceniano wzorce żywieniowe w porodach przedwczesnych. Wzorce żywieniowe opierające się na warzywach, owocach, olejach, wodzie jako napoju, pełnoziarnistych zbożach oraz wzorce bardziej tradycyjne, oparte głównie na ziemniakach i rybach, stosowane od początku ciąży, wiązały się z 12% i 9% zmniejszeniem ryzyka przedwczesnego porodu. Nie zaobserwowano związku przy spożywaniu słonych i słodkich przekąsek, białego chleba, deserów, przetworzonych produktów mięsnych z porodem przedwczesnym [10]. Rozważne i tradycyjne wzorce mają podobne cechy do wzorów wysokobiałkowych, owocowych i wegetariańskich, natomiast zachodni wzór jest odpowiednikiem wzoru o wysokiej zawartości tłuszczu, cukru oraz dań na wynos. Wyniki wskazują, że dieta o wysokiej zawartości tłuszczu wiąże się z niekorzystnymi wynikami okołoporodowymi.

Niedożywienie matki [15] lub płodu [16, 17] było związane z porodem przedwczesnym i oba te stany były powiązane z aktywacją kortyzolu i oksytocyny, jak również ze zwiększonym stanem zapalnym.

## Wpływ długołańcuchowych kwasów tłuszczowych na poród przedwczesny

Obserwacje przenoszonych noworodków o dużej masie urodzeniowej sugerowały, że spożywanie owoców morza bogatych w długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (n-3) może zwiększać masę urodzeniową przez wydłużenie ciąży lub przyspieszenie tempa wzrostu płodu. Badania na zwierzętach wykazały wpływ oleju rybiego na wydłużenie czasu trwania ciąży, natomiast jego ilość pozostaje do ustalenia.

Kobiety ciężarne badane były prospektywnie za pomocą kwestionariusza. Zainteresowanie badaczy wzbudziła korelacja niskiego spożycia owoców morza w pierwszym trymestrze z wystąpieniem porodu przedwczesnego.

Z badania wynioskowano, że niskie spożycie owoców morza było silnym czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego oraz niskiej masy urodzeniowej. Związek ten był najsilniejszy przy dziennym spożyciu poniżej 0,15 g długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (n-3) lub 15 g ryb [18].

Spadek liczby przedwczesnych porodów zaobserwowano już u kobiet, które otrzymywały tylko 0,1 g kwasów tłuszczowych (n-3) dziennie od 20. tygodnia ciąży. Obserwowano związek pomiędzy czasem trwania ciąży a biomarkerem kwasów tłuszczowych n-3 (kwasów tłuszczowych mierzonych w lipidach erytrocytów) u duńskich kobiet, podczas gdy u kobiet z Wysp Owczych nie stwierdzono takiego związku, mimo wyższego spożycia tych kwasów. Sugeruje to silniejsze oddziaływanie kwasów łańcuchowych przy niskich narażeniach [19].

Badanie kliniczno-kohortowe przeprowadzone na populacji kobiet z Wysp Owczych nie potwierdziło powyższych wniosków. Bazowało natomiast na kwestionariuszu retrospektywnym, który wykonywany był po porodzie, co mogło zaburzyć wyniki badań [20].

## Niedokrwistość a poród przedwczesny

Badania potwierdzają związek między niedokrwistością u matki a występowaniem porodu przedwczesnego.

Wyższe wskaźniki przedwczesnego porodu (< 37. tygodni ciąży) i niskiej masy urodzeniowej (< 2500 g) stwierdzono u pacjentek z niedokrwistością w porównaniu do kobiet bez niedokrwistości (10,7% w porównaniu do 9,0%,  $p < 0,001$  i 10,5% w porównaniu do 9,4%,  $p < 0,001$ ). Wyższe wskaźniki CS stwierdzono u kobiet z anemią (20,4% w porównaniu do 10,3%,  $p < 0,001$ ) [21].

Niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza jest związana ze znacznie niższym pobraniem energii i spożyciem żelaza we wczesnej fazie ciąży. Zwiększa to ponad dwukrotnie ryzyko porodu przedwczesnego oraz trzykrotnie

niskiej masy urodzeniowej. Dodatkowo w przypadku krwawienia ryzyko wcześniejszego porodu wzrastało pięciokrotnie w przypadku anemii z niedoboru żelaza [22].

## 17-hydroksyprogesteron

Mechanizmy działania 17-hydroksyprogesteronu (17P) w przedłużaniu ciąży nie są do końca znane. Podawany on był domięśniowo, co niestety powodowało efekty uboczne, takie jak: bolesność, obrzęk, świąd oraz siniaki. Działanie progesteronu na mięsień macicy w ciąży obejmuje rozluźnienie mięśnia gładkiego mięśniówki macicy, blokowanie działania oksytocyny i hamowanie tworzenia się przerw w szczelinach. U owiec, kóz i niektórych innych ssaków spadek progesteronu w osoczu i wzrost stężenia estrogenu we krwi poprzedza początek porodu. Mimo że taka zmiana stosunku estrogenu w osoczu do progesteronu poprzedza początek porodu u naczelnych, istnieją dowody, że lokalne zmiany w poziomie progesteronu lub stosunek progesteronu do estrogenu w łożysku lub błonach płodowych mogą odgrywać ważną rolę w inicjowaniu porodu u ludzi. Ponadto podawanie antagonistów progesteronu u kobiet w terminie porodu powoduje zwiększenie szybkości spontanicznej pracy. Inne badania – w tym badania z udziałem kobiet z ciążami bliźniaczymi oraz z udziałem kobiet z niskim ryzykiem przedwczesnego porodu – nie wykazały żadnych korzyści. Wzięły w nim udział 463 ciężarne z przebytymi spontanicznymi porodami przedwczesnymi, które zostały podzielone na dwie grupy. Wskaźnik przedwczesnego porodu u kobiet w grupie placebo stanowił 28,5% w porównaniu do 13,8% w grupie badanej. Wyniki te potwierdzają koncepcję profilaktycznego stosowania progesteronu, aby zapobiec przedwczesnemu porodowi. Leczenie za pomocą 17P również wpłynęło na poprawę wyników noworodków. Zmniejszenie śmiertelności noworodków w grupie progesteronowej nie było znaczące (względne ryzyko, 0,44;  $p = 0,08$ ). Zaobserwowano znaczne zmniejszenie częstości martwiczego zapalenia jelit oraz krwotoku śródkomorowego. Nie zauważono wzrostu częstości występowania wrodzonych anomalii w grupie z podawanym 17P. Wyniki te są zgodne z badaniami z literatury, które wskazywały na brak działania teratogennego po zastosowaniu 17P w czasie ciąży. Mimo że 17P skutecznie zapobiega przedwczesnemu porodowi w kohorcie kobiet z bardzo wysokim ryzykiem, może nie być odpowiedni dla kobiet z niższym ryzykiem porodu przedwczesnego. Większość przedwczesnych porodów występuje u kobiet, u których wcześniej poród przedwczesny nie wystąpił. Mimo że przy zastosowaniu 17P znacząco spadł odsetek porodów przedwczesnych wśród kobiet, które ten środek stosowały, odsetek przedterminowych porodów w tej grupie pozostawał bardzo wysoki (36,3%) (tab.1). Tak więc identyfikacja

innych przyczyn porodu przedwczesnego i innych metod zapobiegania jest niezbędna [5].

## Wpływ masy ciała na poród przedwczesny

Metaanaliza oceniająca niedowagę w ciąży na wcześniejszy poród brała pod uwagę łącznie 857 280 kobiet, w tym 59 845 (6,98%) u których wystąpił poród przedwczesny. Analizowane badania prowadzone były głównie w Europie (dwa w Polsce), w Stanach Zjednoczonych, pojedyncze badania odbywały się w Kanadzie, Hong-Kongu oraz Argentynie. We wszystkich badaniach zauważono związek między niską masą ciała kobiet a porodem przedwczesnym, w 17 badaniach był to związek istotny statystycznie. Metaanaliza wykazała statystycznie istotną zależność pomiędzy BMI przed ciążą, a prawdopodobieństwem wystąpienia porodu przed 37. tygodniem ciąży. Prawdopodobny mechanizm opiera się na deficycie żywieniowym, związanym z niedoborami mikroelementów takich jak żelazo i cynk, zmniejszeniu powierzchni i masy łożyska. Niedobór żelaza może powodować przewlekłe niedotlenienie, zwiększać stężenie noradrenaliny oraz powodować stres matczyny i płodowy. W odpowiedzi na zakażenie i zapalenie aktywowany jest układ odpornościowy oraz wzrost syntezy hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH). Może to spowodować aktywację osi płodowej i matczynęj podwzgórze-przysadka-nadnercze i wpłynąć na poród przedwczesny. U ciężarnych z niedowagą obserwuje się mniejszą pojemność minutową serca, zmniejszoną objętość osocza oraz niską odpowiedź renino-aldosteronową. Zaburzona regulacja hemodynamiki może prowadzić do niewydolności maciczo-łożyskowej, co może prawdopodobnie wywoływać poród przedwczesny. Kolejną hipotezą powiązania niskiej masy ciała z wcześniejszym urodze-

niem jest powiązanie zwiększonej ilości granulocytów obojętnochłonnych i wartości pH pochwy, czyli zakażenie dolnego odcinka narządu rodowego. Jednakże wszystkie te hipotezy są tylko prawdopodobne, żadna z nich nie odpowiada jednoznacznie na związek niskiej masy ciała przed ciążą z porodem przedwczesnym.

## Wnioski

Nie ma wystarczających dowodów, aby jednoznacznie określić czynniki inicjujące poród przedwczesny. Zróżnicowana i zdrowa dieta ciężarnych bogata w warzywa, owoce oraz białka, a uboga w produkty przetworzone o wysokiej zawartości tłuszczu zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego oraz ma korzystny wpływ zarówno na kobietę ciężarną, jak i na dziecko. W ciąży należy unikać niedokrwistości z niedoboru żelaza, szczególnie w pierwszym trymestrze, gdyż zwiększa to dwukrotnie ryzyko zbyt wczesnego urodzenia. Jest wysoce prawdopodobne, że zbyt małe spożycie ryb i owoców morza, w tym długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, wpływa na zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego. Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe mają większe znaczenie przy zapobieganiu porodowi przedwczesnemu przy niskich narażeniach. 17-hydroksyprogesteron może mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego, natomiast jego działanie najsilniej było widoczne u kobiet o wysokim stopniu narażenia, nie jest on natomiast teratogeny i występowały po nim tylko niegroźne skutki uboczne. Na poród przedwczesny może mieć wpływ niska masa ciała, jednak mechanizm nadal nie został precyzyjnie określony. Wszystkie przedstawione czynniki nie odpowiadają jednoznacznie na pytanie, jak zapobiegać porodowi przedwczesnemu oraz co może go powodować, dlatego powinny być prowadzone dalsze badania, aby określić definitywnie te czynniki oraz ich skuteczność.

**Tabela 1.** Porównanie wyników grupy badanej ( podawany 17P) z grupą placebo

Wynik	Grupa przyjmująca progesteron (n = 306)	Grupa placebo (n = 153)
Poród przed 37. tyg. ciąży	111 (36,3%)	84 (54,9%)
Poród spontaniczny	90 (29,4%)	69 (45,1%)
Poród indukowany z powodu komplikacji	21 (6,9%)	15 (9,8%)
Kobiety czarnoskóre	64 (35,4%)	47 (52,2%)
Kobiety białe oraz latynoski	47 (37,6%)	37 (58,7%)
Poród przed 35. tyg. ciąży	63 (20,6%)	47 (30,7%)
Poród przed 32. tyg. ciąży	35 (11,4%)	30 (19,6%)
Poronienie przed 32. tyg. ciąży	5 (1,6%)	0

## Abstract

Preterm delivery in medicine is still an unexplained phenomenon. It is not entirely clear what causes it or how to predict it. Determining inducing factors is crucial because of the number of women giving premature birth and the effects of prematurity. The paper presents factors that may affect preterm delivery. So far, the focus has mainly been on medical aspects. Due to the expanding range of food and new substances and food additives introduced to it, the paper presents a review of the literature of currently available works focusing on the impact of food, its components, compounds studied so far and physiological conditions on preterm delivery. Many studies confirm that a balanced diet, rich in proteins from many sources, reduces the risk of preterm delivery, while a diet rich in processed and fast food is unfavorable for pregnant women. Important nutrients are zinc and PUFA v-3, which to a small extent reduce the risk of premature birth. Malnutrition which has a conducive effect on preterm delivery, is associated with the activation of cortisol and oxytocin, as well as with increased inflammation. Long-chain fatty acids may contribute to a lower risk of premature labor, while their effectiveness and quantity should still be confirmed by other tests. Anemia due to iron deficiency is associated with significantly lower energy intake and iron consumption in the early stages of pregnancy. This increases the risk of preterm delivery and low birth weight. 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate (17P) has confirmed effects in women who are at high risk of preterm delivery, although the percentage of preterm deliveries in this group remained very high. Due to the lack of unambiguous factors and measures that can prevent the onset of premature labor, identification of other causes of preterm delivery and other prevention methods is necessary.

**Key words:** factors, premature birth, pregnancy

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 2: 52–57

## Piśmiennictwo

- Kanadys MW, Leszczyńska-Go, Jędrych M, et al. Ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet ciężarnych. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2011; 4: 213–222.
- M. Semczuk, A. Krzyżanowski. Badania biochemiczne w predykcji porodu przedwczesnego z uwzględnieniem badań własnych. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2011; 1: 16–21.
- Rymkiewicz L, Leibschang J, Filipp E, et al. Wiek matki, wykształcenie, jakość opieki położniczej w czasie ciąży a ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. *Med Wieku Rozw, supl.*, 2003; 1. ; 7(3): 149–156.
- Hobel C. Stress and Preterm Birth. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2004; 47(4): 856–880, doi: [10.1097/01.grf.0000142512.38733.8c](https://doi.org/10.1097/01.grf.0000142512.38733.8c).
- Paul J, et al. Meis M.D. Mark Klebanoff M.D. Elizabeth Thom Ph.D. Prevention of Recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *N Engl J Med.* 2003; 24: 2379.
- Papiernik-Berkhauer E. Coefficient de risqué d'accouchement premature. *Presse Med.* 1969; 77: 793–794.
- Papiernik E. Prediction of the Preterm Baby. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1984; 11: 315–316.
- Goldenberg LR, Culhane Ph, Iams PD, et al. , Epidemiologu and causes of preterm birth, *The Lancet.* 2008; 371: 5–11.
- Eduardo B, et al. Fonseca, M.D., Ebru Celik, M.D., Mauro Parra, M.D. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix, *N Engl J Med.* 2007; 357: 462–469.
- Grieger J, Grzeskowiak L, Clifton V. Preconception Dietary Patterns in Human Pregnancies Are Associated with Preterm Delivery. *J Nutrition.* 2014; 144(7): 1075–1080, doi: [10.3945/jn.114.190686](https://doi.org/10.3945/jn.114.190686).
- Ota E, Mori R, Middleton P, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(7): CD000230, doi: [10.1002/14651858.CD000230.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub4), indexed in Pubmed: [22786472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786472/).
- Imhoff-Kunsch B, Briggs V, Goldenberg T, et al. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake during pregnancy on maternal, infant, and child health outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26 Suppl 1: 91–107, doi: [10.1111/j.1365-3016.2012.01292.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01292.x), indexed in Pubmed: [22742604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22742604/).
- Haider BA, Olofin I, Wang M, et al. Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 346: f3443, doi: [10.1136/bmj.f3443](https://doi.org/10.1136/bmj.f3443), indexed in Pubmed: [23794316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794316/).
- Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, et al. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(3): CD006896, doi: [10.1002/14651858.CD006896.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006896.pub2), indexed in Pubmed: [23543547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543547/).
- Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013; 309(22): 2362–2370, doi: [10.1001/jama.2013.6295](https://doi.org/10.1001/jama.2013.6295), indexed in Pubmed: [23757084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23757084/).
- Herrmann TS, Siega-Riz AM, Hobel CJ, et al. Prolonged periods without food intake during pregnancy increase risk for elevated maternal corticotropin-releasing hormone concentrations. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185(2): 403–412, doi: [10.1067/mob.2001.115863](https://doi.org/10.1067/mob.2001.115863), indexed in Pubmed: [11518900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11518900/).

17. Siega-Riz AM, Herrmann TS, Savitz DA, et al. Frequency of eating during pregnancy and its effect on preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2001; 153(7): 647–652, doi: [10.1093/aje/153.7.647](https://doi.org/10.1093/aje/153.7.647), indexed in Pubmed: [11282791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11282791/).
18. Baguma-Nibasheka M, Brenna JT, Nathanielsz PW. Delay of preterm delivery in sheep by omega-3 long-chain polyunsaturates. *Biol Reprod.* 1999; 60(3): 698–701, doi: [10.1095/biolreprod60.3.698](https://doi.org/10.1095/biolreprod60.3.698), indexed in Pubmed: [10026118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10026118/).
19. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr.* 1990; 64(3): 599–609, doi: [10.1079/bjn19900063](https://doi.org/10.1079/bjn19900063), indexed in Pubmed: [2265175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2265175/).
20. Kesmodel U, Olsen SF, Salvig JD. Marine n-3 fatty acid and calcium intake in relation to pregnancy induced hypertension, intra-uterine growth retardation, and preterm delivery. A case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997; 76(1): 38–44, doi: [10.3109/00016349709047782](https://doi.org/10.3109/00016349709047782), indexed in Pubmed: [9033242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9033242/).
21. Levy A, Fraser D, Katz M, et al. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 122(2): 182–186, doi: [10.1016/j.ejogrb.2005.02.015](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.02.015), indexed in Pubmed: [16219519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219519/).
22. Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, et al. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(5): 985–988, doi: [10.1093/ajcn/55.5.985](https://doi.org/10.1093/ajcn/55.5.985), indexed in Pubmed: [1570808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1570808/).