

# Poród przedwczesny w ciąży powikłanej cukrzycą

## Preterm birth in pregnancy complicated by diabetes

© GinPolMedProject 1 (19) 2011

Artykuł poglądowy/Review article

---

KRZYSZTOF DREWS, ANNA LORENC

Klinika Położnictwa i Chorób Kobietych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Krzysztof Drows

---

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Klinika Położnictwa i Chorób Kobietych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
ul. Polna 33, 60-535 Poznań, Poland

tel. (fax): +48 61 8419 322, mobile: +48 792297561, e-mail: weanirma@iv.pl

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2777/3117

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 38

Received: 26.09.2010

Accepted: 10.11.2010

Published: 05.03.2011

### Streszczenie

Poród przedwczesny dotyczy 6,2%-12,5% porodów i prowadzi do wcześniactwa, będącego wiodącą przyczyną śmiertelności noworodków. Rocznie na świecie rodzi się przedwcześnie 13 milionów dzieci. Cukrzyca jest częstym schorzeniem wikłającym ciążę, w Europie występuje u 3-5% ciężarnych. Poród przedwczesny prowadzi do wzrostu zachorowalności noworodków, zwłaszcza w ciąży powikłanej cukrzycą, gdzie proces dojrzewania płuc płodu jest często opóźniony. Implikacje wcześniactwa, w tym przypadku mają znaczenie zarówno w perspektywie jakości życia, jak również ekonomicznej. Celem pracy jest próba oceny, na podstawie piśmiennictwa, częstości występowania porodu przedwczesnego w ciąży powikłanej cukrzycą, w porównaniu z wynikami w populacji ogólnej i określenie czynników predykcyjnych wystąpienia porodu przedwczesnego u tych pacjentek oraz możliwości jego prewencji, a także zwrócenie uwagi na odmienność czynników korelujących z występowaniem samoistnego i indukowanego porodu przedwczesnego u pacjentek z cukrzycą.

**Słowa kluczowe:** poród przedwczesny, cukrzyca ciążowa, cukrzyca przedciążowa, ciąża.

### Summary

Preterm birth complicates 6,2%-12,5% pregnancies and results in prematurity, which remains the leading cause of neonatal mortality. 13 million preterm babies are born each year worldwide. Diabetes is the most common medical condition to complicate pregnancy, affecting 3-5% pregnant women in Europe. Preterm delivery is associated with increased prevalence of perinatal morbidity, especially in diabetic pregnancy, when fetal lung maturation is often delayed. Consequent prematurity affects quality of life and has strong economical implication. The objective of this study is: to evaluate, according to available literature, the prevalence of preterm birth in pregnancies complicated by diabetes, in contrast to general population; to identify the risk factors associated with preterm delivery in this group of women and possible ways of its prevention; finally, to point out some differences between spontaneous and indicated preterm delivery risk factors.

**Key words:** preterm birth, pregestational diabetes, gestational diabetes, pregnancy.

## WSTĘP

Szacuje się, że rocznie na świecie rodzi się przedwcześnie około 13 milionów dzieci. Odsetek porodów przedwczesnych jest największy w krajach najbiedniejszych, gdzie osiąga 12,5 %. Wykazuje natomiast tendencje wzrostową również w krajach średnio i wysoko rozwiniętych (7,5%), szczególnie w Stanach Zjednoczonych (10,6 %). W Europie współczynnik porodów przedwczesnych wynosi 466/1000, co stanowi 6,2% spośród wszystkich porodów [1,2].

Komplikacje będące konsekwencją wcześniactwa stanowią wiodącą bezpośrednią przyczynę śmiertelności noworodków na świecie i są odpowiedzialne za 27% spośród 4 mln zgonów noworodków rocznie, a także są czynnikiem ryzyka zgonu z powodu innych przyczyn, m.in. infekcji [3]. Według Yariv Yogev, Oded Langer poród przedwczesny jest przyczyną 1/3 śmiertelności noworodków i " długotrwałych uszkodzeń neurologicznych w USA [4], dlatego pomimo rozwoju neonatologii oraz doskonalenia technik opieki nad noworodkiem urodzonym przed terminem, temat porodu przedwczesnego nadal budzi wielkie zainteresowanie i stanowi przedmiot dyskusji ekspertów.

We wrześniu 2000 roku Organizacja Narodów Zjednoczonych ogłosiła Deklarację Millenijną (*The United Nations Millenium Declaration*). Spośród jej celów (*The Millenium Development Goals (MDGs)*), pkt 4 zakładał zmniejszenie o 2/3 śmiertelności dzieci <5 rż. Śmiertelność noworodków stanowi obecnie 42% śmiertelności dzieci <5 rż., wzrastając z 37% w 2000 roku, wtedy gdy ogłoszono założenia (MDGs). Osiągnięcie pkt 4 MDGs jest więc znacząco zależne od redukcji śmiertelności noworodków, a ponieważ poród przedwczesny stanowi jej główną przyczynę, postęp w tej dziedzinie jest uzależniony od opartych na dowodach naukowych działaniach zmierzających do zapobiegania porodowi przedwczesnemu oraz zwiększenia odsetka przeżycia przedwcześnie urodzonych dzieci [5-7].

Cukrzyca jest częstym schorzeniem wikłającym ciążę [8,9]. W Europie występuje u 3-5% ciężarnych, np. w Wielkiej Brytanii występuje u 1 na 250 ciężarnych [8,9]. Poród przedwczesny < 34 tyg. ciąży jest związany ze znacznym wzrostem zachorowalności noworodków, zwłaszcza w ciąży powikłanej cukrzycą, gdzie proces dojrzewania płuc płodu jest często opóźniony [10]. Implikacje wcześniactwa w tym przypadku mają znaczenie zarówno w perspektywie jakości życia, jak również ekonomicznej – wydatki obciążają bowiem systemy opieki zdrowotnej oraz budżety państw.

## CEL PRACY

Celem pracy jest:

1. próba oceny, na podstawie przeglądu piśmiennictwa, częstości występowania porodu przedwczesnego (PP) w ciąży powikłanej cukrzycą (osobno dla cukrzycy ciążowej – GDM i przedciążowej – PGDM) w porównaniu z wynikami w populacji ogólnej;

## INTRODUCTION

It is estimated that each year 13 millions of children are born prematurely. The number of premature births is the highest in the poorest countries, reaching 12.5%. However, premature births rate increases also in medium and highly developed countries (7.5%), mainly in the United States (10.6%). In Europe, premature birth rate is 466/1000 that is 6.2% of all deliveries [1,2].

Premature delivery complications are the leading, direct cause of newborns' mortality in the world and are responsible for 27% of 4 millions of newborns' deaths a year. Moreover, premature delivery is a risk factor of death because of other reasons e.g. infection [3]. According to Yariv Yogev and Oded Langer premature delivery is a cause of 3/4 newborn deaths and 1/2 of permanent neurological damages observed in USA [4]. In spite of progress in neonatology and improvement of premature newborn care techniques, the issues of premature birth are still rouses vivid interest and are discussed in expert forums.

In September 2000, United Nations has issued The United Nations Millennium Declaration. The fourth of the Millennium Development Goals (MDGs) involved 2/3 decrease in mortality among children below 5 years of age. Currently, newborn mortality constitutes 42% of mortality among children below 5 years of age and since 2000, when MDGs were announced, the rate increased from the initial value of 37%. Hence, the achievement of the fourth goal is strongly related to the reduction of newborn mortality. Moreover, knowing that premature delivery is a major cause of newborn mortality, the progress depends on the evidence-based activities aiming at prevention of premature birth and increase of survival rate of premature newborns [5-7].

Diabetes is a common complication of pregnancy [8,9]. In Europe, diabetes is observed in 3-5% of pregnant women, e.g. in Great Britain it is present in 1 in 250 pregnant women [8,9]. Premature delivery before 34 week of pregnancy is related to the significant increase of newborn morbidity, especially in cases complicated with maternal diabetes often causing retardation of lung development [10]. Clinical implications of premature birth are of high importance for quality of life and economics, as expenses charge healthcare systems and national Budgets.

## AIM OF THE STUDY

Aim of the study was to:

1. perform a literature review to assess the frequency of premature delivery in pregnancy complicated by diabetes (both for gestational diabetes - GDM and pregestational diabetes - PDGM) in comparison to general population;

- określenie czynników predykcyjnych wystąpienia porodu przedwczesnego u tych pacjentek oraz możliwości jego prewencji;
- zwrócenie uwagi na odmienną naturę czynników korelujących z występowaniem samoistnego i indukowanego porodu przedwczesnego u pacjentek z cukrzycą.

## CUKRYCZA PRZEDCIĄŻOWA A PORÓD PRZEDWCZESNY

Cukrzyca przedciążowa (PDGM – *pregestational diabetes mellitus*) wikała około 0,3% ciąży w Polsce [11]. Rokowanie, co do długości życia i ogólnego stanu zdrowia osób chorujących na cukrzycę na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat uległo tak znacznej poprawie, że kobiety chorujące na cukrzycę mogą bezpiecznie zachodzić w ciążę i rodzić zdrowe dzieci. Jednak ryzyko powikłań diabetologicznych, położniczych i noworodkowych jest wysokie [9].

Poród przedwczesny stanowi jeden z głównych problemów u pacjentek z cukrzycą typu 1, jako że nawet do 1/3 tych ciąży kończy się przedwcześnie [12-14]. W 1989 roku w St. Vincent we Włoszech na spotkaniu przedstawicieli resortów zdrowia i organizacji pacjentów ze wszystkich krajów europejskich, które odbywało się pod egidą WHO i International Diabetes Federation (IDF), sformułowano deklarację wyznaczającą kierunki rozwoju opieki diabetologicznej w Europie. Jednym z celów Deklaracji z St. Vincent było osiągnięcie w ciągu 5 lat wyników położniczych wśród ciężarnych z cukrzycą, porównywalnych z pacjentkami nie dotkniętymi tym schorzeniem.

Wieloośrodkowe prospektywne badanie przeprowadzone w latach 1993-1999 w Danii przez Dorte M. Jensen i wsp. – „Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. A nationwide population-based study”, było próbą odpowiedzi na pytanie, czy 10 lat po podpisaniu deklaracji z St. Vincent jej cel dotyczący ciąży powikłanych cukrzycą został osiągnięty [15]. Badanie objęło grupę 990 kobiet z cukrzycą typ 1, co stanowiło 1218 ciąży (28 ciąży bliźniaczych). Średni wiek pacjentek wynosił 28.8 lat, BMI 22.9 kg/m<sup>2</sup>. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 12 lat (od 5 do 19 lat), początek obserwacji 9 tyg. ciąży. Odpowiedź była jednak negatywna – u pacjentek z cukrzycą typu 1 autorzy pracy stwierdzili występowanie zwiększonego odsetka powikłań: martwych urodzeń, śmiertelności noworodków, wad wrodzonych oraz makrosomii. Ponadto zaobserwowano znacząco zwiększoną ilość porodów przedwczesnych 41,7% vs 6,0% (RR=7,0, 95% CI: 6,3-7,6). Zaskakujące były wyniki pokazujące, iż tylko 1/3 pacjentek codziennie monitorowała poziomy glikemii, a zaledwie 1/2 uzyskiwała poradę prekonceptyjną. Na podstawie analizy wielu zmiennych stwierdzono korelację jedynie wartości HbA1c w III trymestrze z niekorzystnymi wynikami położniczymi.

Kolejne wieloośrodkowe prace potwierdzały zwiększoną częstość występowania porodu przedwczesnego

- determine predictive factors for preterm delivery in these groups of patients and to find the possibility to prevent it;
- to attract attention to the dissimilarity of factors correlating with spontaneous and induced premature delivery in patients with diabetes.

## PREGESTATIONAL DIABETES AND PREMATURE DELIVERY

Pregestational diabetes mellitus (PDGM) is a complication observed in approximately 0.3% of pregnancies in Poland [11]. Overall survival and general health status of patients with diabetes has improved lately so much that women with diabetes can safely become pregnant and give birth to healthy children. However, the risk of diabetologic, obstetric and fetal complication remains high [9].

Premature delivery is one of the major clinical problems in patients with type 1 diabetes, because up to 1/3 of such pregnancies are complicated with preterm birth [12-14]. In 1989, representatives of government health departments and patients' organizations from all European countries met with diabetes experts under the aegis of WHO Regional Offices for Europe and the International Diabetes Federation (IDF) has met in St. Vincent in Italy and formulated a declaration that has determined trends for diabetologic care in Europe. One of the main goals of St. Vincent Declaration was to achieve a pregnancy outcome in the diabetic woman that approximates that of the non-diabetic woman in 5-years time.

A prospective, multicenter clinical trial performed in 1993-1999 in Denmark by Dorte M. Jensen and colleagues entitled „Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. A nationwide population-based study” was an attempt to answer the question whether the aim of St. Vincent Declaration concerning pregnancies complicated by diabetes was achieved 10 years after adoption of the Declaration [15]. A group of 990 women with type 1 diabetes were enrolled to the study (1218 pregnancies in total, because of 28 twin pregnancies). Mean age of the patients was 28.8 years, BMI 22.9 kg/m<sup>2</sup>. Mean time after diagnosis of diabetes was 12 years (range 5-19 years) and the follow-up started at 9 week of pregnancy. The answer for the initial question, however, was no; the authors observed, that patients with type 1 diabetes had increased number of pregnancy complications, such as stillbirth, newborn mortality, congenital disorders and macrosomia. Moreover, the study revealed increased number of premature deliveries in the studied group of patients (41.7% vs. 6.0%; RR=7.0, 95% CI: 6.3-7.6). Surprisingly, only 1/3 of patients monitored glycemia daily, and only half of them were provided with preconception counseling. Multivariate analysis revealed only a single correlation between HbA1c level in III trimester and unfavorable obstetrical results.

u ciężarnych z cukrzycą przedciążową [16,17]. W pracy Yang i wsp. poród przedwczesny dotyczy 27,7% pacjentek z cukrzycą, co stanowi 5,28 razy częściej, niż u pacjentek nie obciążonych tą chorobą [17]. „*French Multicentric Survey of Outcome of Pregnancy in Women With Pregestational Diabetes*” zawiera dane z 12 ośrodków medycyny perinatalnej we Francji uzyskane w latach 2000–2001 [16]. To badanie prospektywne dotyczy 435 ciąż, 289 (66.4%) pacjentek z typem 1 oraz 146 (33.6%) kobiet z typem 2 cukrzycy przedciążowej. Głównym celem badawczym była ocena częstości występowania umieralności okołoporodowej, wad wrodzonych oraz porodu przedwczesnego. Badanie ujawniło odsetek 38.2% porodów przedwczesnych, co stanowiło 8 razy więcej niż w ogólnej populacji (4.7%), w tym 21 (4.8%) porodów <32 tyg. ciąży oraz 145 (33.4%) porodów pomiędzy 32 a 37 tyg. ciąży. Korelacje z częstszym występowaniem porodu przedwczesnego wykazywały następujące zmienne: HbA1c >8% w I trymestrze (OR 2.2; 95% CI 1.4–3.7;  $P = 0.002$ ), nefropatia przed zajściem w ciążę (OR 3.5; 1.5–8.6;  $P = 0.005$ ), NIC/preeclampsia (OR 6.1; 3.4–11.0;  $P < 0.0001$ ).

Istotnym było stwierdzenie, że wartość HbA1c >8% w I trymestrze statystycznie częściej występowała u pacjentek nie objętych opieką prekoncepcyjną (43.5% vs. 4.0%; OR 18.5; 8.3–40.9;  $P < 0.001$ ). Zwraca to uwagę na obecność ważnego modyfikowalnego czynnika ryzyka. Autorzy stwierdzili, że właściwą opieką prekoncepcyjną otrzymało nie więcej niż 50% pacjentek z cukrzycą typu 1 i zaledwie 24% ciężarnych z cukrzycą typu 2.

Rolę opieki prekoncepcyjnej, jako czynnika ryzyka komplikacji położniczych, w tym występowania porodu przedwczesnego przed 34 tygodniem ciąży u ciężarnych z PDGM, podkreślają w swojej pracy Rosemary C. Temple i wsp. [8]. To prospektywne kohortowe badanie przeprowadzone w Norwich U.K. w latach 1991–2002 dotyczyło 290 ciężarnych, z czego 110 (38%) było objęte opieką prekoncepcyjną. Stwierdzono, że brak opieki prekoncepcyjnej był jedynym niezależnym modyfikowalnym czynnikiem predykcyjnym porodu przedwczesnego <34 tyg. ciąży (OR 3.89 [95% CI 1.35–11.18];  $P = 0.006$ ). Wśród niemodyfikowalnych czynników należy wymienić: pierwszy poród (OR 2.74 [1.10–6.81];  $P = 0.03$ ) oraz czas trwania cukrzycy (OR 1.32 [1.001.75];  $P = 0.05$ ).

Niewątpliwie objęcie kobiety ciężarnej opieką perinatalną skutkuje lepszą kontrolą metaboliczną, co pozwala uzyskać normalizację poziomów glikemii oraz zmniejszenie odsetka powikłań położniczych [18]. Obiektywną ocenę wyrównania metabolicznego zapewnia pomiar poziomów HbA1c, co 4–6 tygodni [9]. W piśmiennictwie istnieją jednak kontrowersje dotyczące odpowiedzi na pytanie: kiedy podwyższona wartość HbA1c jest najlepszym czynnikiem predykcyjnym porodu przedwczesnego u pacjentek z cukrzycą? W odróżnieniu od poprzednich doniesień [10,16] Ek-

Subsequent multicenter studies confirmed increased incidence of premature delivery in pregnant women with pregestational diabetes [16,17]. Yang et al. have shown that premature delivery is observed in 27.7% of patients with diabetes that is 5.28-fold more frequently than in patients without this complication [17]. “*French Multicentre Survey of Outcome of Pregnancy in Women with Pre-gestational Diabetes*” contains data obtained in 2000–2001, from 12 perinatal medicine centers in France [16]. This prospective trial concerned 435 pregnancies; including 289 (66.4%) patients with type 1 and 146 (33.6%) patients with type 2 pre-gestational diabetes. Main aim of the study was to assess the rate of perinatal mortality, congenital defects and premature delivery. The study revealed 38.2% of premature deliveries, that was 8-fold higher rate than in general population (4.7%), including 21 (4.8%) of deliveries <32 weeks of pregnancy and 145 (33.4%) of deliveries between 32 and 37 week of pregnancy. The following variables correlated with higher frequency of premature delivery: HbA1c >8% in the I trimester (OR 2.2; 95% CI 1.4–3.7;  $P = 0.002$ ), nephropathy before pregnancy (OR 3.5; 1.5–8.6;  $P = 0.005$ ), NIC/preeclampsia (OR 6.1; 3.4–11.0;  $P < 0.0001$ ).

One of the most important findings was that HbA1c >8% in I trimester was statistically more common in patients without preconception care (43.5% vs. 4.0%; OR 18.5; 8.3–40.9;  $P < 0.001$ ). It suggests that preconception care can become an important, modifiable risk factor. The authors claimed that appropriate preconception care was provided in less than 50% of pre-gestational type 1 diabetes and only 24% of type 2 diabetes cases.

Rosemary C. Temple et al. has emphasized the role of preconception care as a risk factor of obstetric complications, including premature delivery before 34 week of pregnancy in patients with PGDM [8]. This prospective, cohort clinical trial performed in Norwich in UK between 1991 and 2002 involved 290 pregnant women, 110 of who (38%) were provided with preconception care. The authors observed, that lack of preconception care was a unique independent modifiable predictive risk factor of premature delivery before 34 week of pregnancy (OR 3.89 [95% CI 1.35–11.18];  $P = 0.006$ ). Among non-modifiable risk factors were: first delivery (OR 2.74 [1.10–6.81];  $P = 0.03$ ) diabetes duration (OR 1.32 [1.001.75];  $P = 0.05$ ).

Undoubtedly, preconception care results in better metabolic control and hence normalization of glycemia and reduction of obstetric complications [18]. HbA1c assessment performed every 4–6 weeks can serve as an objective marker of metabolic normalization [9]. However, there are controversies in the available literature concerning the question when abnormal HbA1c value is the best predictive factor of premature delivery in patients with diabetes. Unlike the previous publications [10, 16], in 2008, Ekbohm et al. [19] proved that the highest predictive value of increased level of HbA1c is

bom i wsp., w pracy z 2008 roku [19] dowodzą większą wartość predykcyjną podwyższonego poziomu glikowanej hemoglobiny w trzecim, a nie pierwszym trymestrze. W powyższej pracy autorzy uzyskali następujące wyniki: na 1% wzrostu HbA1C w 28 tyg. ciąży iloraz szans wzrostu ryzyka samoistnego porodu przedwczesnego wynosił 4.5 (95% CI 2.0-9.8), a wzrostu ryzyka porodu przedwczesnego < 34 tyg. ciąży 5,1 (95% CI 2.1-12.1).

Do standardów opieki nad kobietą ciężarną z cukrzycą należy kontrola parametrów wydolności nerek poprzez ocenę białkomoczu oraz klirensu kreatyniny [9]. Mikroalbuminuria u pacjentek z cukrzycą jest wczesną manifestacją mikroangiopatii [20,21]. U pacjentek z nadmiernym wydalaniem białka z moczem istotnie częściej występuje preeklampsja [21,22]. W badaniu nad wpływem mikroalbuminurii przedciążowej u pacjentek z cukrzycą typu I na ich wyniki położnicze, autorzy stwierdzili znamienne częstsze występowanie porodu przedwczesnego u pacjentek z nadmiernym wydalaniem białka z moczem [10]. Ilość porodów przedwczesnych wynosiła odpowiednio: 35% w grupie z normoalbuminurią, 62% z mikroalbuminurią, 91% u ciężarnych z nefropatią. Po wykluczeniu pacjentek z nefropatią, w grupie z mikroalbuminurią nadal częściej występował poród przedwczesny, głównie z powodu preeklampsji. Również inni autorzy podkreślają fakt, iż preeklampsja i podwyższone stężenie albuminy w moczu silnie korelują z występowaniem porodu przedwczesnego i mogą zwiększać jego ryzyko nawet do 50% w grupie z makroalbuminurią [23-26].

### SAMOISTNY A INDUKOWANY PORÓD PRZEDWczesny w cukrzyicy przedciążowej

Pomimo licznych doniesień o zwiększonym ryzyku porodu przedwczesnego u ciężarnych z cukrzycą przedciążową, nadal pozostają wątpliwości czy wynika to ze zwiększonego odsetka porodów samoistnych, czy indukowanych, a może obu? [26]. Ponieważ są to różne sytuacje kliniczne, wiąże się z występowaniem odmiennych czynników predykcyjnych, co znajduje ciekawe odzwierciedlenie w piśmiennictwie.

Obecność cukrzycy w ciąży zwiększa ryzyko porodów zabiegowych. Jak wynika z literatury, częstość rozwiązań drogą cięcia cesarskiego u tych pacjentek waha się w granicach 30-69% i jest zdecydowanie wyższa niż w populacji zdrowych ciężarnych [11]. Wśród wszystkich porodów przedwczesnych u pacjentek z cukrzycą stanowią one większy odsetek, dochodząc do 73,9%, w porównaniu z 20,1% w grupie zdrowych ciężarnych. Jednakże liczba samoistnych porodów przedwczesnych też jest zwiększona [27].

Sibai i wsp. w swojej pracy uzyskali 21,9% indukowanych porodów przedwczesnych, co stanowiło siedmiokrotnie więcej niż w grupie kontrolnej i korelowało z częstszym występowaniem preeklampsji w tej grupie pacjentek [24]. Podobne wyniki prezentują

observed in the third and not in the first trimester. The authors obtained the following results: for 1% increase in HbA1c level at 28 week of pregnancy odds ratio for increase of spontaneous premature delivery risk was 4.5 (95% CI 2.0-9.8), and for increase of premature delivery before 34 week of pregnancy - 5.1 (95% CI 2.1-12.1).

The standard of care to pregnant women includes kidney function parameters control through the assessment of proteinuria and creatinine clearance [9]. Microalbuminuria in patients with diabetes is an early manifestation of microangiopathy [20,21]. Preeclampsia is significantly more often observed in patients with excessive proteinuria [21,22]. The study concerning the influence of pre-gestational microalbuminuria in patients with type 1 diabetes on their obstetric results has shown that premature delivery is significantly more common in patients with excessive proteinuria [10]. Premature delivery rate was: 35% in patients with normoalbuminuria, 62% in patients with microalbuminuria and 91% in patients with nephropathy. After exclusion of the patients with nephropathy, microalbuminuria patients still had increased frequency of premature delivery, mainly because of preeclampsia. Other authors also emphasize the fact that preeclampsia and increased level of albumin in urine strongly correlates with the incidence of premature delivery and may increase the risk of this complication up to 50% in cases of macroalbuminuria [23-26].

### SPONTANEOUS AND INDUCED PREMATURE DELIVERY IN PRE-GESTATIONAL DIABETES

In spite of numerous reports concerning increased incidence of premature deliveries in patients with pre-gestational diabetes, there are still doubts about the question if this phenomenon is caused by increased number of spontaneous, induced or both types of premature deliveries [26]. Because these situations are found in different clinical settings, the described causes are related to various predictive factors what can be seen in the available literature.

Diabetes in pregnancy increases the risk of instrumental delivery. According to the literature, the incidence of cesarean section in patients with diabetes is approximately 30-69% and is significantly higher in comparison to population of healthy pregnant women [11]. In all premature delivery cases, instrumental delivery in patients with diabetes are much more frequent reaching 73.9% of cases in comparison to 20.1% of cases in healthy controls. However, the number of spontaneous premature deliveries in diabetes is also increased [27].

Sibai et al. observed 21.9% of induced premature deliveries that was 7-fold more than in control group and correlated with high frequency of preeclampsia in this group of patients [24]. Similar results were published by Greene et al. who showed the incidence of

Greene i wsp. wykazując 16,5% indukowanych poródów przedwczesnych, z których w 36% powodem była preeklampsja [26]. Późniejsze doniesienia, jak np. Leperque i wsp. pokazują korelacje: progresji nefropatii, pojawienia się preeklampsji, nieródtwa oraz wartości HbA1c >7% przed terminem porodu z występowaniem indukowanego porodu przedwczesnego [28]. Melamed i wsp. wykazują 19,6% indukowanych poródów przedwczesnych i do tych czynników dodają: czas trwania cukrzycy, wysoki poziom HbA1c przed koncepcją, wyjściową wartość BMI i przyrost masy ciała w ciąży [26]. Należy zwrócić uwagę, iż tylko pierwszy z wymienionych czynników nie może być modyfikowany poprzez zmianę stylu życia i modelu opieki prekoncepcyjnej. Z kolei odsetek samoistnych poródów przedwczesnych wg Sibai wynosi 16,6%, co jest bliskie 17,7% uzyskanemu przez Mimouni, ale wyższe niż u Greene – 9,7%. Mechanizmy prowadzące do częstszego występowania porodu przedwczesnego w tej populacji kobiet są trudne do wyjaśnienia. Mimouni i wsp. wykazali jego korelację z niedostateczną kontrolą glikemii w drugiej połowie ciąży oraz współistnieniem infekcji układu moczowego [27]. Piśmiennictwo podkreśla też rolę takich czynników jak: HbA1c >7% w czasie porodu, czas trwania cukrzycy, obecność nefropatii i wcześniejszego porodu przedwczesnego w wywiadzie [26,27]. Niestety literatura dotychczas nie daje odpowiedzi na pytanie o patomechanizmy tych korelacji. Zrozumiałą jest związek dłuższego czasu trwania cukrzycy i nefropatii z częstszym występowaniem preeklampsji, a w konsekwencji wcześniejszym zakończeniem ciąży, jednak nawet po wykluczeniu preeklampsji z analizy, rola tych czynników pozostaje statystycznie istotna. Być może obecność długotrwałej cukrzycy, zwłaszcza z powikłaniami naczyniowymi, niewystarczającą kontrolą glikemii, skłania położników do szybszego zakończenia ciąży. Możliwe także, iż coraz lepsza opieka nad kobietami ciężarnymi z cukrzycą pozwala na częstsze wykrycie nieprawidłowości (takich jak np. opóźniony wzrost płodu, małowodzie, powikłania wynikające z naciśnienia lub zaburzenia FHR), co prowadzi do częstszych zaleceń szybszego ukończenia ciąży [26].

## CUKRZYCA CIĄŻOWA A PORÓD PRZEDWCZESNY

Cukrzyca ciążowa (GDM – *gestational diabetes mellitus*) jest definiowana jako różnego stopnia zaburzenia tolerancji glukozy, które po raz pierwszy wystąpiły, bądź zostały wykryte w trakcie ciąży. Dominującą grupę stanowią kobiety, u których hiperglikemia rozwinęła się w czasie ciąży, jednak w tej grupie może się też znaleźć niewielka liczba kobiet, u których cukrzyca (głównie typu 2) istniała już przed ciążą, ale z powodu bezobjawowego przebiegu nie została wykryta [9]. Częstość GDM w populacji europejskiej przeważnie ocenia się na 2-6% wśród wszystkich ciężarnych. W polskiej populacji częstość GDM wynosi 3,4%, przy czym obserwuje się różnice regionalne [28].

16.5% of induced premature deliveries, in 36% caused by preeclampsia [26]. Further studies, e.g. Leperque et al., reported correlations between incidence of induced premature delivery and progression of nephropathy, incidence of preeclampsia, nulliparity and HbA1c value >7% before the term of delivery [28]. Melamed et al. showed the frequency of 19.6% of induced premature deliveries and mention the following risk factors of premature birth: duration of diabetes, high level of HbA1c before conception, initial BMI value and body mass gain during pregnancy [26]. It should be emphasized, that only the first of the above risk factors is modifiable by the change of life style and preconception care model. On the other hand, according to Sibai the frequency of spontaneous premature deliveries is close to 16.6% that is close to the rate reported by Mimouni (17.7%), but much higher than the frequency reported by Greene (9.7%). The mechanisms underlying increased incidence of premature delivery in this population of pregnant women are hard to explain. Mimouni et al. described a correlation between insufficient glycemia control in the second part of pregnancy and coexisting urinary tract infection [27]. Available literature emphasizes the role of HbA1c >7% at the moment of delivery, duration of diabetes, nephropathy and positive history of premature delivery [26,27]. Unfortunately, there are no studies revealing the mechanisms underlying the described correlations. The connection between duration of diabetes and presence of nephropathy and high incidence of preeclampsia and in consequence premature delivery is clear, however, after exclusion of preeclampsia cases from analysis, the role of the above factors still remains statistically significant. It is possible, that long history of diabetes, especially complicated with angiopathy and poor glycemia control, may be a trigger to end the pregnancy earlier. It is also possible that better care for diabetic women results in more frequent diagnosis of abnormalities (such as intrauterine growth retardation, oligohydramnios, hypertension or FHR abnormalities) and hence in higher incidence of induced premature delivery [26].

## GESTATIONAL DIABETES AND PREMATURE DELIVERY

Gestational diabetes (GDM) is defined as glucose tolerance abnormalities of various grades that were first observed or diagnosed in pregnancy. The majority of patients with GDM are women who developed hyperglycemia during pregnancy; however, there is also a small group of women who suffered from diabetes (mainly type 2) before pregnancy but it was not diagnosed because of asymptomatic course of the disease [9]. The frequency of GDM in European population is approximately 2-6% of all pregnant women. In Polish population, GDM frequency is 3.4%; however, there are some regional variations [28].

Nierozpoznana lub niewłaściwie leczona GDM prowadzi do wielu powikłań, takich jak makrosomia i związane z tym urazy okołoporodowe noworodka oraz kanału rodnego, wyższy odsetek cięć cesarskich, wielowodzie, późne gestozy, a u noworodka – hipoglikemia pourodzeniowa, hiperbilirubinemia, czy zespół zaburzeń oddechowych. Ponadto wykazano, że hiperglikemia w czasie ciąży powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia w dalszym życiu osobniczym cukrzycy, otyłości oraz zaburzeń w rozwoju psychosomatycznym dziecka [29-32]. Istnieją rozbieżne opinie, czy współistnienie cukrzycy ciąży jest związane z wyższym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego. Część autorów uważa, że GDM i mniejsze stopnie zaburzeń tolerancji glukozy, wykazują korelację z wcześniejszym ukończeniem ciąży, inni natomiast twierdzą, że odsetek porodów przedwczesnych jest porównywalny do występującego w ogólnej populacji [4]. Większość prac nie różnicuje pomiędzy samoistnym a indukowanym porodem przedwczesnym w GDM.

Większość piśmiennictwa nie stwierdza korelacji pomiędzy ryzykiem porodu przedwczesnego a cukrzycą ciążową. Goldman i wsp., zbadali 150 pacjentek z cukrzycą ciążową i 305 zdrowych ciężarnych i nie stwierdzili różnic w częstości występowania porodu przedwczesnego pomiędzy tymi grupami, aczkolwiek należy zaznaczyć, że autorzy brali pod uwagę objawy zagrażającego porodu przedwczesnego w postaci zmian dotyczących szyjki macicy wymagających zastosowania tokolizy dożylniej, a nie samego wystąpienia porodu przedwczesnego [33]. Również Magee i wsp. wśród grupy 2019 wybranych losowo ciężarnych nie stwierdzili różnic w częstości porodów przedwczesnych wśród 96 pacjentek z cukrzycą ciążową, w porównaniu z grupą bez cukrzycy [34]. W grupie 881 ciężarnych Indianek z plemienia Pima, nie wykryto korelacji pomiędzy stopniem tolerancji glikemii a występowaniem wcześniactwa [30]. Wszystkie powyższe badania nie odznaczały się jednak zbyt dużą liczebnością badanej grupy. Także późniejsze prace, m.in. autorstwa Bar-Hava i wsp. przyniosły podobne rezultaty: podobna częstość porodów przedwczesnych u pacjentek z cukrzycą ciążową, jak u pacjentek bez GDM (6.2% vs 6.5%,  $P = 0.82$ ). Ponadto, ciekawym wnioskiem było stwierdzenie porównywalnych profilów glikemii wśród pacjentek z GDM i porodem przedwczesnym oraz w grupie z GDM i porodem o czasie, zarówno przez cały okres obserwacji ciąży, jak i w tygodniu poprzedzającym poród [35]. Również w najnowszym dużym prospektywnym badaniu Yogev i Langer nie stwierdzają zwiększenia odsetka porodów przedwczesnych w grupie 1526 pacjentek z GDM (163/1,526, 10.7%) w porównaniu z grupą 10560 pacjentek bez tego rozpoznania (1193/10,560, 11.3%,  $P = 0.2$ ) leczonych w tym samym centrum, w San Antonio. Analiza wielu zmiennych wykazała jednak statystycznie istotną korelację ryzyka samoistnego porodu przedwczesnego ze średnim poziomem glikemii (O.R. 1.94, 95% CI 1.25–

Undiagnosed or inappropriately treated GDM leads to many complications, such as macrosomia and macrosomia-related perinatal injuries of newborn and birth canal, increased incidence of cesarean sections, polyhydramnios, neonatal hypoglycemia, hyperbilirubinemia and respiratory distress syndrome. Moreover, there are reports showing that hyperglycemia during pregnancy may further in newborn's life cause increased risk of diabetes, obesity and psychosomatic development abnormalities [29-32]. There are divergent opinions regarding gestational diabetes and increased risk of premature delivery. Some authors claim that GDM and mild glucose intolerance correlate with premature birth, while others suggest that premature delivery rate is comparable to the risk in general population [4]. The majority of studies do not differentiate between spontaneous and induced premature delivery in GDM.

The majority of literature does not confirm the correlation between risk of premature delivery and gestational diabetes. Goldman et al. analyzed the group of 150 patients with gestational diabetes and 305 healthy pregnant women and did not find any correlation of premature delivery rate between the studied groups; however, it should be emphasized that the authors considered symptoms of threatening premature delivery such as uterine cervix changes requiring intravenous tocolytic agents administration only instead of premature delivery itself [33]. Similarly, Magee et al. after analysis of 2019 randomly chosen pregnant women did not find any differences between incidence of premature delivery in the group of 96 patients with gestational diabetes in comparison to the group of healthy patients [34]. In the group of 881 Native American women from Pima tribe no correlation between glucose tolerance rate and premature birth rate [30]. All the described studies, however, are limited because of relatively small studied group. Further studies, e.g. published by Bar-Hava et al., gave similar results: comparable number of premature deliveries in patients with gestational diabetes and without GDM (6.2% vs. 6.5%,  $P = 0.82$ ). In addition, the study revealed comparable glycemic profiles among the patients with GDM and premature delivery and patients with GDM not complicated with premature delivery both during the whole pregnancy and within the week before delivery [35]. The most recent study published by Yogev and Langer did not report the increase in premature delivery frequency in the group of 1526 patients with GDM (163/1526, 10.7%) in comparison to 10560 patients without GDM (1193/10560, 11.3%,  $P = 0.2$ ) treated in the same center in San Antonio. Nevertheless, multivariate analysis showed that there is a statistically significant correlation between mean glycemia (OR 1.94, 95% CI 1.25–3.0), history of premature delivery (OR 3.25, 95% CI 2.1–4.8) and number of pregnancies (OR 1.49, 95% CI 1.05–2.2). No influence of maternal age,

3.0), porodem przedwczesnym w wywiadzie (O.R. 3.25, 95% CI 2.1–4.8) oraz rodnością (O.R. 1.49, 95% CI 1.05–2.2). Stwierdzono brak wpływu: wieku matki, narodowości, wartości glikemii na czczo, ilości wizyt u lekarza, rodzaju terapii dieta/insulina [4].

Rozważając kwestie dotyczące różnic etnicznych, to Hollingsworth i wsp. stwierdzili nieistotnie statystycznie zwiększenie częstości przypadków przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i porodu przedwczesnego wśród meksykanek z GDM w porównaniu z ciężarnymi rasy kaukaskiej [36].

Część autorów zauważa jednak, tak jak Hedderson i wsp., związek między porodem przed terminem a zaburzeniem tolerancji węglowodanów [37]. W powyższej pracy stwierdzono, że w grupie z GDM ryzyko samoistnego porodu przedwczesnego wynosi 6,7% i jest 61% wyższe (OR 1.42 CI 1.15-1.77) w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano liniowy wzrost tego ryzyka wraz ze wzrostem stopnia nietolerancji węglowodanów oraz niezależną korelację pomiędzy glikemią matczyną a odsetkiem porodów przed terminem. Jako inne czynniki ryzyka wymieniono także: preeclampsję/eclampsję, nadciśnienie indukowane ciążą, masę ciała płodu oraz występowanie wielowodzia. Zaletą tej pracy była duża grupa badana (462300 pacjentek, z czego u 1954 wystąpił poród przedwczesny) oraz zwrócenie uwagi na samoistny poród przedwczesny, ponieważ m.in. Naylor i wsp. pokazują częstsze zastosowanie interwencji położniczych (tj.: indukcja porodu i cięcie cesarskie) u pacjentek z GDM [38]. Po wykluczeniu porodów zabiegowych i indukowanych Hedderson i wsp. nadal stwierdzali wzrost ryzyka porodu przedwczesnego zależny od matczynej glikemii. Również Yang i wsp. zaobserwowali zwiększony odsetek porodów przedwczesnych u pacjentek z cukrzycą ciążową (7,84% vs 1,32% w grupie kontrolnej). Niestety piśmiennictwo nie daje odpowiedzi na pytanie o patofizjologię tego powiązania.

## PODSUMOWANIE

Z analizy piśmiennictwa wynika, że cukrzyca przedciążowa niewątpliwie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zarówno samoistnego, jak i indukowanego porodu przedwczesnego. Częstość wcześniejszego ukończenia ciąży powikłanej cukrzycą waha się w tym przypadku od 27% do 41,7%. Wśród czynników ryzyka autorzy wymieniają m.in.: mikroalbuminurię, podwyższoną wartość hemoglobiny glikowanej w pierwszym lub trzecim trymestrze ciąży, brak opieki prekonceptyjnej, pierwszy poród, czas trwania cukrzycy, nefropatię, nadciśnienie indukowane ciążą/preeclampsję. Zwiększona jest zarówno liczba samoistnych, jak i indukowanych porodów przedwczesnych, a czynniki ryzyka są nieco odmienne w każdej z tych grup. Podczas, gdy głównym czynnikiem ryzyka indukowanego porodu przedwczesnego jest preeclampsja, z częstszym samoistnym porodem przedwczesnym jest związana nefropatia i występowanie infekcji układu moczowego.

nationality, fasting glycemia, number of appointments with a doctor and type of therapy (diet/insulin) was found [4].

Considering the role of ethnicity, Hollingsworth et al. have reported statistically insignificant increase in the frequency of premature rupture of membranes and premature delivery in Mexican women with GDM in comparison to Caucasian pregnant women [36].

Similarly to Hedderson et al. some authors observed the correlation between premature birth and glucose intolerance [37]. In the above study, the risk of spontaneous premature delivery in GDM group was 6.7% and was 61% higher in comparison to control group (OR 1.42 CI 1.15-1.77). Moreover, the researchers reported linear increase of the risk parallel to the increase of glucose intolerance and independent correlation between maternal glycemia and the frequency of premature birth. The other risk factors reported in this study were: preeclampsia/eclampsia, pregnancy-induced hypertension, fetal body mass and polyhydramnios. Large studied group (432300 patients, including 1954 with premature deliver) and distinguishing of the spontaneous premature delivery are the advantages of this study. Naylor et al. demonstrated the most common use of obstetric interventions (i.e. labor induction and cesarean section) in patients with GDM [38]. After exclusion of instrumental deliveries and induced deliveries, Hedderson et al. still observed increased risk of premature delivery depending on maternal glycemia. Similarly, Yang et al. observed increased rate of premature deliveries in patients with gestational diabetes (7.84% vs. 1.32% in control group). Unfortunately, the literature does not answer the question regarding pathophysiology of the observed correlation.

## SUMMARY

Literature review showed that pre-gestational diabetes undoubtedly correlates with increased rate of both, spontaneous and induced premature delivery. The frequency of premature ending of diabetes-complicated pregnancy is between 27-41.7%. Risk factors found in the literature are the following: microalbuminuria, increased level of HbA1c in I or III trimester, lack of preconception care, first labor, duration of diabetes, nephropathy, pregnancy-induced hypertension/preeclampsia. In diabetic patients the number of spontaneous as well as induced premature deliveries is increased; however, risk factors vary among the groups. Major risk factor of induced premature delivery is preeclampsia, while the most common cause of spontaneous premature delivery is nephropathy or urinary tract infections. HbA1c level >7% at the moment of delivery is a risk factor common for both types of premature delivery, suggesting the importance of diabetic care in the course of pregnancy that is able to cause metabolic control and reduce the incidence of premature birth. Other modifiable risk factors include BMI before becoming



Wspólnym czynnikiem ryzyka jest HbA<sub>1c</sub> >7% w czasie porodu, co ukazuje jak ważna jest rola opieki nad ciężarną z cukrzycą, mogąca poprzez osiągnięcie wyrównania metabolicznego zmniejszyć odsetek wcześniactwa. Wśród innych modyfikowalnych czynników ryzyka piśmiennictwo wymienia wartość BMI przed zajściem w ciążę oraz przyrost masy ciała ciężarnej, wskazując po raz kolejny na rolę opieki perinatalnej i na jej brak jako modyfikowalny czynnik ryzyka.

W przypadku cukrzycy ciążowej autorzy nie mają już takiej zgodności. Większość autorów nie wykazuje korelacji pomiędzy GDM, a występowaniem porodu przedwczesnego. Tylko jedna praca zwraca uwagę na większą ilość samoistnych porodów przedwczesnych. Dwóch autorów zaobserwowało zwiększoną ilość porodów przedwczesnych w grupie z GDM, które stanowiły 6,8-7,1% w tej grupie ciężarnych. Odnotowano także liniowy wzrost ryzyka przedwczesnego ukończenia ciąży wraz ze wzrostem stopnia nietolerancji węglowodanów oraz niezależną korelację pomiędzy glikemią matczyną, a odsetkiem porodów przedterminem. Jako inne czynniki ryzyka wymieniono: preeclampsję/eclampsję, nadciśnienie indukowane ciążą, masę ciała płodu oraz występowanie wielowodzia.

W obliczu braku wystarczających danych na temat patofizjologii częstszego występowania porodu przedwczesnego w ciąży powikłanej cukrzycą, wydaje się istotne zwrócenie uwagi na wymienione w piśmiennictwie czynniki ryzyka oraz próbę wpływu na wyniki położnicze poprzez te z nich, które mogą być modyfikowalne. Jest to możliwe tylko w przypadku objęcia pacjentki właściwą opieką medyczną, rozpoczynając na długo przed zajściem w ciążę, co wymaga pracy zarówno na poziomie systemów opieki zdrowotnej, jak i indywidualnej praktyki lekarskiej.

pregnant and pregnant women body mass gain. These factors also indicate the importance of perinatal care and possible target for intervention.

In case of gestational diabetes the authors are not so unanimous. The majority of studies do not show any correlation between GDM and premature delivery rate. Only one study reports increased number of spontaneous premature deliveries. Two authors described increased number of premature deliveries in GDM group that constituted 6.8-7.1% of pregnant women in this group. Moreover, the researchers reported linear increase of the risk of premature delivery related to the increase of glucose intolerance and independent correlation between maternal glycemia and the frequency of premature births. The other risk factors reported by various authors include: preeclampsia/eclampsia, pregnancy-induced hypertension, fetal body mass and polyhydramnios.

In face of lack of sufficient evidence regarding pathophysiology of high incidence of premature delivery in pregnancies complicated with diabetes, it is important to emphasize the role of risk factors and possibility to modify the obstetric results through the change of modifiable risk factors. It is possible only in case of appropriate medical care provided for diabetic patients early before conception. Such modification depends on the effort of whole healthcare systems as well as individual medical practice.

## Piśmiennictwo / References:

1. **Beck S, Wojdyla D, Say L et al.** The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010;88(1):1-80.
2. **Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM et al.** BMC Pregnancy and Childbirth 2010;10 (suppl 1):S1.
3. **Lawn JE, Wilczynska-Ketende K, Cousens SN.** Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol* 2006;35(3):706-718.
4. **Yogev Y, Langer O.** Spontaneous preterm delivery and gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:361-365.
5. **Lawn JE, Cousens S, Zupan J.** 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005;365(9462):891-900.
6. **Lawn JE, Cousens SN, Darmstadt GL et al.** 1 year after The Lancet Neonatal Survival Series-was the call for action heard? *Lancet* 2006;367(9521):1541-1547.
7. **Darmstadt GL, Bhutta ZA, Cousens Set al.** Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? *Lancet* 2005;365(9463):977-988.
8. **Temple RC, Aldrige VJ, Murphy HR.** Prepregnancy Care and Pregnancy Outcomes in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(8):1774-1779.
9. **Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego** postępowania u kobiet z cukrzycą 9-10.09.2005.
10. **Ekbom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B et al.** Pregnancy outcome in type I diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:1739-1744.
11. **Malinowska-Polubiec A, Czajkowski K, Sotowska A i wsp.** Przebieg ciąży i porodu u pacjentek z cukrzycą przedciążową. *Gin Pol* 2005;76(4): 264-270.
12. **Hod M, Levy-Shiff R, Lerman M et al.** Developmental outcome of offspring of pregestational diabetic mothers. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 1999;12:867-872.
13. **Kovilam O, Khoury J, Miodovnik M et al.** Spontaneous preterm delivery in the type 1 diabetic pregnancy: The role of glycemic control. *Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine* 2002;11:245-248.
14. **Persson B, Hanson U.** Insulin dependent diabetes in pregnancy: Impact of maternal blood glucose control on the offspring. *Journal of Paediatrics and Child Health* 1993;29: 20-23.
15. **Jensen DM, Peter Damm P, Moelsted-Pedersen L et al.** Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. A nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2819-2823.
16. **French Multicentric Survey of Outcome of Pregnancy in Women With Pregestational Diabetes** Diabetes and Pregnancy Group, France. *Diabetes Care* 2003; 26(11):2990-2993.
17. **Yang J, Cummings EA, O'Connell C et al.** Fetal and Neonatal Outcome of Diabetic Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;108(3 part 1 ):644-650.
18. **Nielsen LR, Ekbom P, Damm P et al.** HbA<sub>1c</sub> Levels Are Significantly Lower in Early and Late Pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27(5):1200-1201.
19. **Ekbom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B et al.** Elevated third-trimester haemoglobin A1c predicts preterm delivery in type 1. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2008;22(5):297-302.
20. **Mathiesen ER.** Prevention of diabetic nephropathy: the role of microalbuminuria and possibilities for intervention. *Dan Med Bull* 1993;40:273-285.
21. **Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK et al.** Microalbuminuria, an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest* 1986;9:85-95.
22. **Combs CA, Rosenn B, Kitzmiller JL et al.** Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993;82:802-807.
23. **Sibai BM, Caritis SN, Haut JC et al.** Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1520-1524.
24. **Reece EA, Silvan E, Francis G et al.** Pregnancy outcome among women with and without diabetic microvascular disease (White classes B to FR) versus nondiabetic controls. *Am J Perinatol* 1998;15:549-555.
25. **Greene MF, Hare JW, Krache M et al.** Prematurity among insulin requiring diabetic gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:106-111.
26. **Melamed N, Chen R, Soiberman U et al.** Spontaneous and indicated preterm delivery in pregestational diabetes mellitus: etiology and risk factors. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278:129-134.
27. **Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA et al.** High spontaneous premature labor rate in insulin dependent diabetic pregnant women: an association with poor glycemic control and urogenital infection. *Obstet Gynecol* 1988;72:175-80.
28. **Konarzewska J, Królikowska B, Olszewski J i wsp.** Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna. 2002, tom 2, nr 1:77-81.
29. **Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC et al.** Gestational Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance During Pregnancy. Long-Term Effects on Obesity and Glucose Tolerance in the Offspring. *Diabetes* 1985;34 (supl. 2):119-122.
30. **Pettitt D, Knowler W, Baird R et al.** Gestational diabetes: Infant and maternal complications of pregnancy in relation to third trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980;3:458-464.
31. **Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ.** Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med.* 1991;325:911-916.
32. **Sells CJ, Robinson NM, Brown Z.** Long-term developmental follow-up of infants of diabetic mothers. *J. Pediatrics* 1994;1(125):9-17.
33. **Goldman M, Kitzmiller JL, Abram B.** Obstetric complication with GDM. Effects of maternal weight. *Diabetes* 1991;2:79-82.
34. **Magge MS, Walden CE, Benedetti TJ et al.** Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 1993;269:609-15.
35. **Bar-Hava I, Barnhard Y, Scapelli SA et al.** Gestational diabetes and preterm labour-is glycaemic control a contributing factor? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1997;73:11-114.
36. **Hollingsworth DR, Vaucher Y, Tamamoto TR.** Diabetes in pregnancy in Mexicans. *Diabetes Care* 1991;14:695-705.
37. **Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA.** Gestational Diabetes Mellitus and Lesser Degrees of Pregnancy Hyperglycemia: Association With Increased Risk of Spontaneous Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology* 2003;102 (4 ):850-856.
38. **Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K.** Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucosetolerance: Pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *JAMA* 1996;275:1165-70.