

# Stężenie endoteliny 1 i cyklicznego guanozynomonofosforanu w osoczu krwi pępowinowej w ciąży powikłanej cukrzycą

Umbilical cord plasma endothelin 1 and cyclic guanosine concentrations monophosphate at delivery in pregnancy complicated by diabetes mellitus

Świderski Sławomir, Celewicz Zbigniew, Miazgowski Tomasz

<sup>1</sup> Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

<sup>2</sup> Studium Kształcenia Podyplomowego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (do 2006 r.),

Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

<sup>3</sup> Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

## Streszczenie

**Cel pracy:** Celem pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniami endoteliny 1 (ET-1) oraz cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) w osoczu krwi kobiet ciężarnych z cukrzycą (DM) oraz w osoczu krwi pępowinowej.

**Materiał i metody:** Badania przeprowadzono na 19 noworodkach pochodzących od kobiet z DM przedciążową, 23 noworodkach kobiet z cukrzycą ciążową (GDM) oraz 18 noworodkach kobiet z ciążą niepowikłaną DM.

**Wyniki:** Stwierdzono, że u kobiet z przedciążową DM oraz kobiet z GDM stężenia ET-1 i cGMP we krwi matczynej i pępowinowej nie różniły się w porównaniu z grupą kontrolną. U kobiet bez DM wykazano dodatnią korelację pomiędzy ET-1 i cGMP we krwi matczynej ( $r=0,64$ ;  $p<0,005$ ) oraz pępowinowej ( $r=0,60$ ;  $p<0,009$ ) natomiast w ciąży powikłanej przedciążową DM oraz GDM nie obserwowano takiej zależności.

**Wnioski:** W ciąży powikłanej cukrzycą ciążową oraz cukrzycą przedciążową stężenie endoteliny 1 i cyklicznego monofosforanu guanozyny w krążeniu matczynym i płodowym nie różni się od stwierdzanego w ciąży niepowikłanej. Stężenia endoteliny 1 i cyklicznego monofosforanu guanozyny w krążeniu matczynym i płodowym są od siebie zależne w ciąży o niepowikłanym przebiegu, natomiast w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową i ciążową nie wykazują zależności.

Słowa kluczowe: **endotelina 1 / cykliczny guanozynomonofosforan / cukrzyca / ciąża /**

## Abstract

**Objectives:** The aim of the study was to assess the relationship between maternal and umbilical cord plasma concentrations of endothelin 1 (ET-1) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in women with diabetes mellitus (DM).

**Material and methods:** The study was performed on 19 neonates of women with pregestational DM, 23 neonates of women with gestational diabetes (GDM), and 18 neonates of healthy, uncomplicated pregnancies.

## Adres do korespondencji:

Sławomir Świderski  
Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej  
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1  
tel. 091-425-33-06  
e-mail: saw@ams.edu.pl

Otrzymano: 23.03.2009  
Zaakceptowano do druku: 05.07.2009

**Results:** We found that umbilical and maternal ET-1 and cGMP concentrations in pregestational DM or GDM women were not changed in comparison with the controls. In women without DM, positive correlations between maternal ( $r=0.64$ ;  $p<0.005$ ) and umbilical cord plasma ( $r=0.60$ ;  $p<0.009$ ) ET-1 and cGMP concentrations were found. However, in pregnancies complicated by pregestational DM or GDM such associations were not observed.

**Conclusions:** Umbilical and maternal plasma concentrations of ET-1 and cGMP in pregnant women with pregestational diabetes as well as gestational diabetes were not changed in comparison with the non-diabetic women. In women without DM maternal and umbilical cord plasma ET-1 and cGMP concentrations showed positive correlations. In pregnancies complicated by pregestational DM or GDM maternal and umbilical cord plasma ET-1 and cGMP concentrations were not interdependent.

Słowa kluczowe: **endothelin 1 / cyclic guanosine monophosphate / diabetes mellitus / pregnancy /**

## Wstęp

Ciąży powikłanej cukrzycą, podobnie jak cukrzyca poza ciążą, towarzyszy upośledzenie funkcji śródbłonka. Patomechanizm aktywacji i uszkodzenia śródbłonka nie jest w pełni poznany, wiadomo jednak że odpowiada za częstsze rozwijanie się nadciśnienia tętniczego krwi u ciężarnych z cukrzycą, niż u kobiet zdrowych. Dysfunkcja śródbłonka w przebiegu cukrzyca prowadzi do powstania niefizjologicznych szlaków syntezy i ekspresji szeregu substancji, które w normalnych warunkach zapewniają właściwy przepływ krwi w naczyniach krwionośnych. Do związków tych zalicza się między innymi endotelinę 1 (ET-1) oraz tlenek azotu (NO).

Syntetyzowana w śródbłonku ET-1 uważana jest za najsilniejszą z dotychczas poznanych substancji naczyniokurczących. Do chwili obecnej pojawiły się jedynie pojedyncze publikacje dotyczące stężenia ET-1 w ciąży powikłanej cukrzycą, oparte przeważnie na niewielkim materiale.

Tlenek azotu uważany jest za główny czynnik miorelaksacyjny produkowany w śródbłonku. Wyniki badań nad syntezą NO i nad cyklicznym guanozynomonofosforanem (cGMP) jako wewnątrzkomórkowym wykładnikiem syntezy NO, w czasie ciąży powikłanej cukrzycą są niejednoznaczne.

Nierozwiązany do chwili obecnej problemem jest fakt częstszego występowania u ciężarnych z cukrzycą preeklampsji (PE). Jednym z sugerowanych czynników mogących mieć wpływ na rozwinięcie się tego powikłania jest zaburzona synteza przez śródbłonek czynników naczynioruchowych.

## Cel pracy

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniami ET-1 a cGMP w osoczu krwi kobiet ciężarnych z cukrzycą oraz w osoczu krwi pępowinowej urodzonych przez nie noworodków.

## Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 60 kobiet ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Medycyny Matczyno-Płodowej PAM w latach 2003-2006, podzielonych na 3 grupy: grupa PG - 19 ciężarnych z cukrzycą rozpoznaną przed ciążą (9 klasy B, 3 klasy C i 7 klasy R wg White), grupa G - 23 ciężarnych z cukrzycą ciążową (7 klasy G1 - leczonych wyłącznie dietą i 16 klasy G2 - leczonych dietą i insuliną) oraz grupa K - 18 kobiet o niepowikłanym przebiegu ciąży. W celu wyeliminowania wpływu preeklampsji na stężenie ET-1 i NO, do badań w grupach PG i G zakwalifikowano jedynie te ciężarne, u których nie stwierdzano innych oprócz cukrzyca powikłań ciąży, w tym również nadciśnienia.

Średnia wieku ciężarnych w grupach PG, G i K wynosiła odpowiednio 29,2, 29,3 oraz 25,7 lat. Średnia czasu trwania ciąży - 37,7, 38,5 oraz 39,5 tygodni. Średnia masy urodzeniowej noworodka - 3461, 3258 oraz 3388g. W grupie kontrolnej większość stanowiły pierwiastki (66,7%), natomiast w grupach G i PG wieloródki (odpowiednio 57,9 i 56,6%). Stopień wyrównania gospodarki węglowodanowej u ciężarnych w grupach PG, G i K był podobny - odsetek HbA<sub>1c</sub> wynosił odpowiednio 5,82, 5,60 oraz 5,42 i nie różnił się w sposób znamieny statystycznie.

W celu oznaczenia stężenia ET-1 i cGMP od wszystkich poddanych badaniu ciężarnych pobierano w dniu porodu krew z żyły odłokciowej. Bezpośrednio po porodzie i odpepnieniu noworodka pobierano krew z żyły pępowinowej.

Stężenie ET-1 oznaczano metodą radioimmunologiczną przy użyciu zestawów firmy Peninsula Laboratories Inc., po wcześniejszej ekstrakcji z osocza ET-1 przy użyciu kolumn chromatograficznych firmy Amersham.

Stężenie cGMP oznaczano metodą radioimmunologiczną przy użyciu zestawów firmy Immunotech.

Wyniki przedstawiono pod postacią średnich arytmetycznych ( $\bar{x}$ ) z podaniem odchylenia standardowego (SD) dla oceny ich rozproszenia oraz w postaci median (Me) z wyszczególnieniem wartości minimalnej (Min) i maksymalnej (Max). W celu oceny rozkładu zmiennych wykorzystano test W Shapiro-Wilka. Celem porównania wartości średnich odbiegających od rozkładu normalnego posłużono się testem U Manna-Whitneya. W celu określenia siły związku pomiędzy poszczególnymi zmiennymi dokonano obliczenia współczynników korelacji liniowej Pearsona ( $r$ ). Za istotny statystycznie uznano we wszystkich obliczeniach poziom istotności  $p \leq 0,05$ .

Na przeprowadzenie badań uzyskano pozytywną opinię Komisji Etycznej Pomorskiej Akademii Medycznej, nr BN-001/15/03.

## Wyniki

W celu oceny, czy stężenia ET-1 oraz cGMP w osoczu krwi badanych kobiet (tabela I i II) oraz w osoczu krwi pępowinowej ich noworodków. (Tabela III i IV), różniły się pomiędzy poszczególnymi grupami PG, G i K, porównano ich wartości średnie.

Wartości stężeń ET-1 i cGMP w osoczu krwi ciężarnych kobiet (tabela I i II) oraz osoczu krwi pępowinowej noworodków pochodzących od tych ciężarnych (tabela III i IV) we wszystkich badanych grupach były do siebie zbliżone i nie różniły się istotnie statystycznie.

Stężenie endoteliny 1 i cyklicznego guanozynomonofosforanu w osoczu krwi pępowinowej...

**Tabela I.** Średnie wartości i mediany stężeń endoteliny 1 (ET-1) w osoczu krwi kobiet ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PG), cukrzycą ciężarnych (G) i w grupie kontrolnej bez cukrzycy (K).

Grupa	Stężenie ET-1 (pg/ml)					Porównywane grupy	p*
	$\bar{x}$	SD	Me	Min	Max		
PG (n=19)	5,16	9,40	2,40	1,40	42,90	G / PG	n.s.
G (n=23)	7,48	12,86	2,40	0,46	57,50	G / K	n.s.
K (n=18)	2,70	2,63	2,00	0,26	11,60	PG / K	n.s.

\* test U *Manna-Whitneya*

**Tabela II.** Średnie wartości i mediany stężeń cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) w osoczu krwi ciężarnych w grupach PG, G i K.

Grupa	Stężenie cGMP (nM/ml)					Porównywane grupy	p*
	$\bar{x}$	SD	Me	Min	Max		
PG (n=19)	3,97	2,49	3,40	0,10	9,80	G / PG	n.s.
G (n=23)	4,33	3,13	3,10	1,00	11,80	G / K	n.s.
K (n=18)	4,05	3,60	3,50	0,10	15,30	PG / K	n.s.

\* test U *Manna-Whitneya*

**Tabela III.** Średnie wartości i mediany stężeń endoteliny 1 (ET-1) w osoczu krwi pępowinowej w grupach PG, G i K.

Grupa	Stężenie ET-1 (pg/ml)					Porównywane grupy	p*
	$\bar{x}$	SD	Me	Min	Max		
PG (n=19)	27,80	48,74	17,50	0,82	227,30	G / PG	n.s.
G (n=23)	15,87	7,24	17,00	3,40	30,00	G / K	n.s.
K (n=18)	27,20	43,92	16,75	3,00	200,00	PG / K	n.s.

\* test U *Manna-Whitneya*

**Tabela IV.** Średnie wartości i mediany stężeń cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) w osoczu krwi pępowinowej w grupach PG, G i K.

Grupa	Stężenie cGMP (nM/ml)					Porównywane grupy	p*
	$\bar{x}$	SD	Me	Min	Max		
PG (n=19)	8,08	5,76	7,40	1,50	22,70	G / PG	n.s.
G (n=23)	5,72	3,69	6,10	0,94	14,70	G / K	n.s.
K (n=18)	6,16	5,47	4,05	0,10	18,40	PG / K	n.s.

\* test U *Manna-Whitneya*

W celu oceny, czy stężenia ET-1 i cGMP w poszczególnych obszarach krążenia – maczynym i płodowym, były od siebie zależne w analizowanych grupach ciężarnych PG, G oraz w grupie kontrolnej K, przeprowadzono analizę korelacji obu zmiennych. Uzyskane wyniki wykazały istnienie silnej dodatniej, a zarazem znamiennej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem ET-1 a stężeniem cGMP ( $r=0,6364$ ,  $p<0,005$ ) we krwi maczynie jedynie w grupie kontrolnej K. W grupach kobiet obciążonych cukrzycą zarówno GDM jak i DM nie wykazano istotnej statystycznie zależności między stężeniami ET-1 i cGMP w osoczu krwi maczynie.

Również w odniesieniu do krwi płodowej wykazano istnienie silnej dodatniej, a zarazem istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem ET-1 a stężeniem cGMP ( $r=0,6004$ ,  $p<0,009$ ) tylko w grupie kontrolnej K. Podobnych zależności nie zaobserwowano w grupach PG i G.

## Dyskusja

Aktywność biologiczna śródbłoka wyraża się poprzez syntezę i wydzielanie szeregu substancji modulujących napięcie naczyń krwionośnych, które w normalnych warunkach, utrzymywane w stanie równowagi, warunkują właściwy przepływ krwi przez naczynia [1,2].

Liczne badania wykazują wpływ cukrzycy na upośledzenie funkcji śródbłoka. Dokładny patomechanizm tego działania nie jest jednak do końca poznany. Wskazuje się między innymi na niekorzystny wpływ przewlekłej hiperglikemii, stresu oksydacyjnego, nadmiernej glikacji białek prowadzącej do tworzenia zaawansowanych końcowych produktów glikacji [2]. Prowadzi to do zaburzeń w zakresie syntezy śródobłonkowych czynników naczyniorozszerzających (EDRF) i naczyniokurczących (EDCF) oraz wzmożonej sekrecji białek prozakrzepowych, skutkującej zaburzeniami w zakresie regulacji naczynioruchowej, regeneracji śródbłoka oraz zaburzeniami krzepnięcia [2, 3].

Opisane zmiany mogą wpływać na śródbłonek zarówno w obrębie maczynego, jak i płodowego obszaru krążenia. Skutkiem tego może być częstsze występowanie u ciężarnych z cukrzycą preeklampsji, w patomechanizmie której istotną rolę odgrywa uszkodzenie i aktywacja komórek śródbłoka [4, 5, 6].

W uzyskanych wynikach badań stężenia ET-1 zarówno w osoczu krwi ciężarnych jak i krwi płodowej w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową, ciążową i grupie kobiet z ciążą niepowikłaną, były do siebie zbliżone i nie różniły się istotnie statystycznie. Do chwili obecnej ukazały się jedynie pojedyncze publikacje dotyczące stężenia ET-1 w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą. Lygnos i wsp., podobnie jak w uzyskanych w niniejszej pracy wynikach badań własnych, nie stwierdzili różnic w stężeniach ET-1 u ciężarnych z cukrzycą ciążową, odnosząc je do kobiet w ciąży o niepowikłanym przebiegu [7]. Natomiast Wolff i wsp., analizując stężenie ET-1 u 24 ciężarnych z przedciążową cukrzycą typu I i odnosząc je do 40 kobiet w ciąży o przebiegu niepowikłanym, stwierdzili, że stężenie ET-1 u ciężarnych z cukrzycą bez współistniejącego nadciśnienia było znacząco wyższe, a stężenia ET-1 nie zmieniały się w przebiegu ciąży [8]. Autorzy tej pracy nie stwierdzili różnic w zakresie stężeń ET-1 pomiędzy ciężarnymi z powikłaniami naczyniowymi i bez powikłań naczyniowych. W analizowanym materiale u 5 (21%) ciężarnych z cukrzycą doszło do rozwinięcia preeklampsji, jednak stężenia ET-1 nie różniły się wówczas istotnie w odniesieniu do wartości obserwowanych u

ciężarnych z cukrzycą bez współistniejącej preeklampsji. Również Best i wsp. zaobserwowali znamienne wyższe stężenia endoteliny 1 u ciężarnych z cukrzycą przedciążową, występujące zarówno w pierwszym, drugim, jak i trzecim trymestrze ciąży [9]. Autorzy pracy zastrzegają jednak, że na uzyskane wyniki może wpływać w tym przypadku niewielka liczebność badanej grupy (13 ciężarnych z cukrzycą, w tym 7 z retinopatią oraz 8 kobiet w ciąży niepowikłanej jako grupa kontrolna). Celewicz zaobserwował wyższe stężenia ET-1 w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową w porównaniu z kobietami o niepowikłanym przebiegu ciąży, co przemawiać może za udziałem ET-1 w rozwoju preeklampsji w tej postaci cukrzycy [10].

W piśmiennictwie nie ma doniesień na temat stężeń endoteliny we krwi pępowinowej noworodków pochodzących od matek z cukrzycą, co nie pozwala na odniesienie uzyskanych wyników własnych do innych badań. Di Lorio i wsp. badając stężenie ET-1 w płynie owodniowym, stwierdzili ponad dwukrotnie wyższe wartości stężenia tej substancji u ciężarnych z rozpoznawaną w czasie ciąży cukrzycą w odniesieniu do ciężarnych o niepowikłanym przebiegu ciąży [11]. Badacze ci uważają, iż możliwą przyczyną wzrostu syntezy ET-1 w jednostce płodowo-łożyskowej jest nadmierna produkcja insuliny przez płód obserwowana w przebiegu GDM. Podobnie wyższe stężenia ET-1 w płynie owodniowym wykazano w przypadku ciąży powikłanej preeklampsją; Margarit i wsp., oceniając stężenie ET-1 w płynie owodniowym pomiędzy 16 a 17 tygodniem ciąży, stwierdzili, iż było ono istotnie wyższe u tych ciężarnych, u których w dalszym przebiegu ciąży doszło do rozwinięcia się nadciśnienia [12].

W przedstawionych badaniach własnych nie wykazano znamiennej różnicy w zakresie aktywności NO wyrażonej stężeniem cGMP pomiędzy ciężarnymi z rozpoznawaną cukrzycą ciążową oraz przedciążową, a kobietami będącymi w ciąży niepowikłanej w obu obszarach krążenia. Di Iulio i wsp., badając aktywność syntazy NO w łożyskach kobiet z cukrzycą ciążową, jak i cukrzycą przedciążową, nie stwierdzili różnic w aktywności NO w porównaniu z jego aktywnością w osoczu krwi kobiet o niepowikłanym przebiegu ciąży [13]. Różnic takich autorzy nie odnotowali również pomiędzy ciężarnymi z DM i towarzyszącą cukrzycy makrosomią u płodu, a grupą bez stwierdzonej makrosomii. W odróżnieniu do uzyskanych wyników własnych von Mandach i wsp. opisali nasiloną syntezę tlenu azotu wyrażoną wyższym stężeniem metabolitów NO we krwi maczynie i w płynie owodniowym w trzecim trymestrze ciąży u kobiet z cukrzycą ciążową, w porównaniu z kobietami będącymi w ciąży niepowikłanej [14]. Stężenia metabolitów NO we krwi maczynie i w płynie owodniowym były natomiast zbliżone do uzyskanych w grupie kobiet z preeklampsją. Dollberg i wsp. zaobserwowali obniżoną w odniesieniu do kobiet w ciąży niepowikłanej aktywność syntazy NO w naczyniach zębów kosmków u ciężarnych z cukrzycą, co zdaniem autorów wiązać się może ze zmniejszonym przepływem krwi oraz zwiększonym oporem naczyniowym [15]. Istotna statystycznie różnica obejmowała jednak w tym przypadku tylko naczynia zębów kosmków, podobnej zależności nie zaobserwowano w stosunku do tętnic i żył w pępowinie oraz w płycie łożyska.

Fakt zależności pomiędzy stężeniami ET-1 i NO stwierdzano między innymi u ciężarnych z preeklampsją, przy czym zdaniem wielu autorów wzrost syntezy NO wtórny do wzrostu wydzielania ET-1 jest niewystarczający, co klinicznie manifestuje się

Stężenie endoteliny 1 i cyklicznego guanozynomonofosforanu w osoczu krwi pępowinowej...

wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Uzyskane przez nas wyniki świadczą o tym, że stężenia ET-1 i NO u ciężarnych z ciążą niepowikłaną oraz u noworodków pochodzących od tych ciężarnych są od siebie zależne i w stanie równowagi. Podwyższeniu wartości jednego z objętych analizą czynników towarzyszy wzrost drugiego, co może przyczyniać się do prawidłowego napięcia ściany naczyń krwionośnych. Brak podobnych zależności w grupach GDM i DM może być przyczyną częstszego występowania patologii związanych z nieprawidłową grą naczyniową u tych ciężarnych, między innymi częstszego występowania pre-eclampsji w przebiegu DM i GDM.

## Wnioski

1. W ciąży powikłanej wyrównaną metabolicznie cukrzycą ciążową oraz cukrzycą przedciążową stężenie endoteliny 1 i cyklicznego monofosforanu guanozyny w krążeniu macicznym i płodowym nie różni się od stwierdzanego w ciąży niepowikłanej.
2. Stężenia endoteliny 1 i cyklicznego guanozynomonofosforanu w krążeniu macicznym i płodowym są od siebie zależne w ciąży o niepowikłanym przebiegu, natomiast w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową i ciążową nie wykazują zależności.

## Piśmiennictwo

1. Galley H, Webster N. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth.* 2004, 93, 105-113.
2. Vapaatalo H, Mervaala E. Clinically important factors influencing endothelial function. *Med Sci Monit.* 2001, 7, 1075-1085.
3. Baumgartner-Parzer S, Waldhäusl W. The endothelium as a metabolic and endocrine organ: its relation with insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001, 109, Suppl 2, 166-179.
4. Sibai B, Caritis S, Hauth J, [et al.] Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 182, 364-369.
5. Bryson C, Ioannou G, Rulyak S, [et al.] Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol.* 2003, 158, 1148-1153.
6. Rudge M, Calderon I, Ramos M, [et al.] Hypertensive disorders in pregnant women with diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Invest.* 1997, 44, 11-15.
7. Lygnos M, Pappa K, Papadaki H, [et al.] Changes in maternal plasma levels of VEGF, bFGF, TGF-beta1, ET-1 and sKL during uncomplicated pregnancy, hypertensive pregnancy and gestational diabetes. *In Vivo.* 2006, 20, 157-163.
8. Wolff K, Carlström K, Fyhrquist F, [et al.] Plasma endothelin in normal and diabetic pregnancy. *Diabetes Care.* 1997, 20, 653-656.
9. Best RM, Hayes R, Hadden DR [et al.] Plasma levels of endothelin-1 in diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye.* 1999, 13: 179-82.
10. Celewicz Z. Czynniki naczynioruchowe I fibronektyna osoczowa w ciąży powikłanej cukrzycą, przewlekłym nadciśnieniem tętniczym i preeclampsją. *Ann Acad Med Stetin.* 2000, Suppl. 63.
11. Di Iorio R, Marinoni E, Picca A, [et al.] Amniotic fluid endothelin-1 levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Horm Metab Res.* 1996, 28, 39-40.
12. Margarit L, Griffiths A, Tspanos V, [et al.] Second trimester amniotic fluid endothelin concentration. A possible predictor for pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2005, 25, 18-20.
13. Di Iorio J, Gude N, King R, [et al.] Human placental nitric oxide synthase activity is not altered in diabetes. *Clin Sci (Lond).* 1999, 97, 123-128.
14. von Mandach U, Lauth D, Huch R. Maternal and fetal nitric oxide production in normal and abnormal pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003, 13, 22-27.
15. Dollberg S, Brockman D, Myatt L. Nitric oxide synthase activity in umbilical and placental vascular tissue of gestational diabetic pregnancies. *Gynecol Obstet Invest.* 1997, 44, 177-181.

Polish Gynaecology

# Ginekologia Polska

## Warunki prenumeraty

Uprzejmie informujemy, iż członkowie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego będą otrzymywali Ginekologię Polską po wcześniejszym opłaceniu składki członkowskiej w odpowiednim Oddziale PTG.

Wysyłka Ginekologii Polskiej do członków PTG jest dokonywana na podstawie list dostarczonych z poszczególnych oddziałów PTG do Redakcji „Ginekologii Polskiej”.

Uprzejmie prosimy wszystkich zainteresowanych o zaktualizowanie danych adresowych w swoich Oddziałach PTG.

Koszt rocznej prenumeraty (krajowa i zagraniczna) dla osób nie będących członkami PTG i instytucji na 2008 rok wynosi 180,00 PLN.

Zamówienie wraz z kserokopią dowodu wpłaty prosimy przysyłać na adres:

Redakcja „Ginekologii Polskiej”

Małgorzata Skowrońska

60-535 Poznań, ul. Polna 33

tel. 061 84-19-265; fax.: 061 84-19-465

e-mail: redakcjagp@gpsk.am.poznan.pl; ginpol@onet.eu

**www.ginekolpol.com**

Wpłaty należy dokonywać na konto:

ING Bank Śląski – nr konta: **14 1050 1953 1000 0023 1354 3718**

**Instrukcja dla autorów w języku polskim i angielskim znajduje się na stronie: [www.ginekolpol.com](http://www.ginekolpol.com)**

Redakcja