

# Zaburzenia metabolizmu homocysteiny w stanie przedrzucawkowym

## Homocysteine metabolism disorders as a potential predictor of preeclampsia

Kajdy Anna<sup>1</sup>, Niemiec Tomasz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Szpital Specjalistyczny Św. Zofii, Warszawa

<sup>2</sup> Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

### Streszczenie

*Stan przedrzucawkowy jest jedną z głównych przyczyn zgonów matek oraz umieralności okołoporodowej noworodków. Brakuje wiarygodnego testu pozwalającego zidentyfikować grupę ryzyka wśród ciężarnych celem wdrożenia adekwatnego postępowania, zapobiegania i leczenia.*

*Na przestrzeni ostatnich lat pojawiło się w literaturze szereg teorii co do patomechanizmów doprowadzających do wystąpienia rzucawki. Podnosi się istotną rolę patologii naczyń łożyska, której przyczyną jest wzrost poziomu homocysteiny.*

*Celem pracy jest przegląd literatury patologii stanu przedrzucawkowego pod kątem oceny przydatności badania poziomu homocysteiny oraz zaburzeń jego metabolizmu jako potencjalnego predyktora wystąpienia stanu przedrzucawkowego.*

*Hiperhomocysteinemia jest znanym czynnikiem ryzyka chorób układu krwionośnego i nadciśnienia. Liczne źródła podają podobną korelację między narastającym poziomem homocysteiny a występowaniem stanu przedrzucawkowego.*

*Zagadnienie homocysteiny w ciąży narzuca wiele pytań. Nie ma wiążących rekomendacji co do zasad postępowania. Wiele aspektów tego zagadnienia nadal pozostaje nie rozwiązanych. Chociaż wykazano związek między podwyższonymi wartościami homocysteiny a występowaniem stanu przedrzucawkowego to nie wiadomo jakimi badaniami objąć jaką grupę pacjentek aby istotnie wpłynąć na zwiększoną wykrywalność i zapobieganie występowania tych najpoważniejszych powikłań.*

Słowa kluczowe: **homocysteina / stan przedrzucawkowy / MTHFR / MS / CBS /**

### Adres do korespondencji:

Tomasz Niemiec  
Zakład Zdrowia Prokreacyjnego IMiD  
01-211 Warszawa, ul. Kasprzaka 17a  
tel. 022 327 70 44  
e-mail: tomaszniemiec@hotmail.com

Otrzymano: 12.06.2008  
Zaakceptowano do druku: 20.10.2008

## Summary

*Preeclampsia is one of the main causes of maternal and fetal mortality. We lack a reliable test that would identify the „at risk” group of pregnant women, thus allowing us to implement a specific prevention, management and treatment program. Recently, a number of theories regarding the pathophysiology of preeclampsia has been published. The role of vascular pathology as a result of an increase in homocysteine level is often mentioned.*

*The aim of this paper is to review the current literature related to the pathology of preeclampsia and to evaluate the usefulness of assessment of homocysteine level and homocysteine metabolism disorders as a potential predictor of preeclampsia.*

*Hiperhomocysteinemia is a known risk factor of cardiovascular diseases and hypertension. Different sources report a similar correlation between an increase in homocysteine level and the incidence of preeclampsia.*

*As far as the topic of homocysteine in pregnancy is concerned, numerous questions and problems remain unanswered and unsolved. Although there exists a relationship between an increased values of homocysteine and the incidence of preeclampsia, there is not enough information about what group of patients should be included in the screening test to increase the rate of diagnosis and prevention of the most dangerous sequelae.*

Key words: **homocysteine / preeclampsia / MTHFR / MS / CBS /**

## Wstęp

Stan przedrzucawkowy jest jedną z głównych przyczyn zgonów matek oraz umieralności okołoporodowej noworodków [1, 2]. Brakuje wiarygodnego testu pozwalającego zidentyfikować grupę ryzyka wśród ciężarnych celem wdrożenia adekwatnego postępowania, zapobiegania i leczenia [3, 4, 5, 6]. Na przestrzeni ostatnich lat pojawiło się w literaturze szereg teorii co do patomechanizmów doprowadzających do wystąpienia rzucawki [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Podnosi się istotną rolę patologii naczyń łożyska, której przyczyną jest między innymi wzrost poziomu homocysteiny [8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

## Cel pracy

Celem pracy jest przegląd literatury patologii stanu przedrzucawkowego pod kątem oceny przydatności badania poziomu homocysteiny oraz zaburzeń jego metabolizmu jako potencjalnego predyktora wystąpienia stanu przedrzucawkowego.

Hiperhomocysteinemia jest znanym czynnikiem chorób układu krążenia już od 40 lat [18, 19, 20]. W 1962 roku opisano zespół wrodzonej hiperhomocysteinemii. Homozygoty charakteryzują się opóźnionym rozwojem, zaburzeniami kostnymi i ocznymi oraz powstawaniem przedwczesnej miażdżycy powodującej śmierć przed 30 rż. Heterozygoty natomiast mimo prawidłowych wartości homocysteiny na czczo, wykazują wzrost jej poziomu w teście obciążenia metioniną. W 1969 roku McCully wykazał, że u tych pacjentów występuje zwiększona skłonność do arteriosklerozy [12, 18]. Postuluje się, że homocysteina w podobnym mechanizmie patofizjologicznym uwarunkowuje powstawanie zmian w naczyniach łożyska [9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Homocysteina powstaje z metioniny dostarczanej w diecie [9, 12, 18, 19, 20]. Pierwszym metabolitem pośrednim w tym procesie biochemicznym jest S-adenozylometionina, która przez odłączenie grupy metylowej ulega przemianie do S-adenozylhomocysteiny, która przy udziale hydrolazy S-adenozylhomocysteiny, rozpada się na adenozyne oraz homocysteinę. 50% tworzonej homocysteiny przechodzi przez szlak transsulfuracji, a drugie 50% ulega remetylacji w zależności od potrzeb metabolicznych. Transsulfurację katalizuje syntaza cystationowa, czego kofaktorem jest fosforan pirydoksalu, a powstaje cystationina. Cystationina przy udziale gamma-cystationazy, kofaktorem jest fosforan pirydoksalu, ulega rozpadowi do cysteiny oraz alfa-ketomaślanu. Gamma-cystationaza doprowadza proces transsulfuracji metioniny do końca [9, 12, 18, 19].

Reakcję remetylacji katalizują dwa enzymy: metylotransferaza betaino-homocysteinowa i syntetaza metioninowa, która wymaga obecności 5-metylotetrahydrofolanu jako donora grupy metylowej oraz witaminy B12 jako kofaktora. 5-metylotetrahydrofolan ulega przemianie do tetrahydrofolanu. Przy nadmiernym nagromadzeniu homocysteiny przekraczającym możliwości metaboliczne obu powyższych szlaków zostaje ona skierowana na alternatywną drogę przemian, która prowadzi do powstania tiolaktonu homocysteiny, a następnie wysoce aterogennego kwasu homocysteinowego [9, 12, 18, 19].

Poziomy homocysteiny będą zależec od aktywności trzech enzymów: syntetazy cystationowej (CBS), syntetazy metioninowej, reduktazy metylenotetrahydrofolianowej oraz dostępności tetrahydrofolanu wynikającej z metabolizmu kwasu foliowego. Istotna jest też rola witamin B6 i B12 jako kofaktorów [9, 12, 18, 19].

W świeżym osoczu homocysteina (HC) istnieje jako mieszanina siarczków, śladowych ilości wolnej homocysteiny i prawdopodobnie wolnego tiolu. 70% homocysteiny krążącej we krwi związana jest z albuminami [8, 11].

## Zaburzenia metabolizmu homocysteiny w stanie przedrzucawkowym.

Hiperhomocysteinemię (HHCh) można wykryć wykonując test obciążenia metioniną (0,1g/kg) i mierząc poziom 6 godzin później. Brak jest danych na temat zastosowania i przydatności tego testu w ciąży. O HHCh mówimy zwykle gdy wartość homocysteiny (u nieciążarnych) na czczo wynosi  $>15\mu\text{mol/l}$  lub  $>51\mu\text{mol/l}$  po obciążeniu metioniną. Są to wartości powyżej 97,5 percentyla, aczkolwiek w różnych pracach stosuje się odmienne wartości dla zdiagnozowania HHCh. W rekomendacjach z 1995 roku sugerowano aby definiować HHCh na podstawie wyników wartości homocysteiny powyżej 80 percentyla [12].

Poziom HC zależy od płci, wieku, wydolności nerek, wątroby, spożywania alkoholu oraz palenia papierosów, aktywności fizycznej i sposobu odżywiania. Niedobór witamin ( $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$ ) będących kofaktorami reakcji przemian będzie odpowiadał za wzrost homocysteiny w organizmie. Fizjologicznie u dzieci stężenie HC jest o 30% niższe. Wraz z wiekiem obserwuje się wzrost jej stężenia. HC jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet, ale niższa u kobiet przed menopauzą niż u tych po menopauzie. Hormonalna Terapia Zastępcza obniża HC o 10-15%. Doustne środki antykoncepcyjne również obniżają HC co potwierdza prawdopodobną rolę sterydów jajnikowych w obniżaniu krążącego HC. Poziomy te obniżają się również w ciąży co zostanie bardziej szczegółowo opisane w dalszej części tego opracowania [9, 12].

Zaburzenia metabolizmu homocysteiny dzielą się na zaburzenia transulfuracji i zaburzenia remetylacji homocysteiny. Do tej pierwszej grupy zalicza się nieprawidłowości aktywności enzymu syntetazy cystationowej, której gen zlokalizowany jest na chromosomie 21. U osób z zespołem Downa obserwuje się w związku z tym zwiększoną aktywność tego enzymu, a co za tym idzie obniżone wartości stężenia homocysteiny w osoczu. Opisano ponad 33 autosomalne recesywne mutacje w genie syntetazy cystationowej. Częstość występowania wrodzonej hiperhomocysteinemii wynosi 1/200 000. Heterozygoty są znacznie częstsze 1/70. U tych pacjentów HC jest w normie, natomiast jej podwyższony poziom występuje po doustnym obciążeniu metioniną [12, 19].

Do drugiej grupy zaburzeń remetylacji homocysteiny zalicza się zaburzenia reduktazy metylenetetrahydrofolanowej (z lub bez wariantu termolabilnego) oraz zaburzenia syntetazy metionionowej.

Zidentyfikowano kilka mutacji genu MTHFR. Jedną z nich 677CT prowadzi do powstania termolabilnego wariantu MTHFR, który występuje u ok. 12% białej populacji [6, 9]. Mutacja ta odpowiada za umiarkowane podwyższenie HC, ale bez związku z występowaniem zaburzeń kardiologicznych. U ciężarnych z tą mutacją obserwowano obniżone poziomy kwasu foliowego i tym samym zwiększone zapotrzebowanie na kwas foliowy niezbędny do regulacji poziomu homocysteiny. Nie zawsze te zaburzenia udaje się wykryć przy użyciu testu obciążenia. Augusta i wsp. zbadali 5 grup pacjentek: 47 z rzucawką, 49 z rzucawką i hiperhomocysteinemią, 36 z rzucawką ale bez hiperhomocysteinemii, 127 z rodzinnie występującą rzucawką (C677T) i 120 kontroli. Mierzono dodatkowo poziomy HC, kwasu foliowego i witaminy  $B_{12}$ .

Wykazano, że aczkolwiek występowanie mutacji MTHFR jest związane z częstszym występowaniem hiperhomocysteinemii powikłanej rzucawką to częstość hiperhomocysteinemii

u tych pacjentek nie może być tłumaczona tylko istnieniem tej mutacji [21].

Enzymy cyklu homocysteiny wymagają, jak to wspomniano wcześniej, kofaktorów (witaminy  $B_6$  i  $B_{12}$ ) oraz substratów (witaminy  $B_9$ ). Redukcja w diecie tych witamin zaburza metabolizm HC i wpływa na jego wzrost. Adekwatnie dieta bogata w owoce i warzywa oraz kwas foliowy, witaminy  $B_6$  i  $B_{12}$  powoduje spadek poziomu HC. Niska podaż folianów czyli witaminy  $B_9$  skutkuje ograniczeniem remetylacji homocysteiny do metioniny co objawia się hiperhomocysteinemią. Dostarczenie właściwego poziomu tej witaminy obniża poziom homocysteiny do 25%. Natomiast prawidłowy poziom witaminy  $B_{12}$  w organizmie zapewnia obniżenie poziomu homocysteiny o 7% [6, 9, 19, 22].

Leki, które kolidują z metabolizmem witamin z grupy B mogą być odpowiedzialne za hiperhomocysteinemię. Tak również jest w przypadku związków ingerujących w metabolizm folianów (metotrexat, leki przeciwdrgawkowe, fenotiazyny, karbamazepina). Podobnie jest z lekami interferującymi z witaminą  $B_6$  (teofilina, azarabina, preparaty estrogenowe, palenie papierosów) i witaminą  $B_{12}$  (tlenek azotu) [6, 9, 19, 22]. Poziom homocysteiny wzrasta w niewydolności nerek wraz ze wzrostem kreatyniny nie ze względu na zaburzone oddawanie moczu, ale ze względu na zaburzony metabolizm przez nerkę. Enzymy cyklu homocysteiny znajdują się w nerce i wątrobie. Podwyższone HC odpowiedzialne jest u tych pacjentów za angiopatię [6, 9, 19].

Podobnie hiperhomocysteinemia występuje w przypadku niewydolności wątroby, niedoboru cynku, zmianach nowotworowych (ostra białaczka limfatyczna, guzy piersi, jajnika, trzustki), niedoczynności tarczycy, anemii złośliwej, ostrej postaci łuszczycy, przewlekłym alkoholizmie [6, 9, 19].

Wszystkie powyższe czynniki wpływają na poziom homocysteiny również u kobiet ciężarnych [6]. Fizjologicznie poziom homocysteiny obniża się w I trymestrze ciąży, osiągający minimum w II trymestrze ciąży, następnie wzrasta pod koniec ciąży osiągający poziom wyjściowy [23]. Dlatego ocena w kierunku umiarkowanej hiperhomocysteinemii jest niewiarygodna, gdyż przez cały okres ciąży poziomy HC są niższe niż w populacji kobiet nieciążarnych. Brak jest danych w piśmiennictwie na temat wykonywania testu obciążenia metioniną we wczesnej ciąży. Dlatego wydaje się, że jednym ze sposobów oceny zaburzeń metabolizmu homocysteiny u kobiet ciężarnych mogłaby być analiza mutacji w genach kodujących CBS, MTHFR oraz MS [6].

Postuluje się różne przyczyny fizjologicznego obniżenia się poziomu homocysteiny w pierwszym trymestrze ciąży, takie jak: zmniejszone wiązanie homocysteiny przez albuminy w ciąży [24], obniżenie poziomu kwasu foliowego i witaminy  $B_{12}$  [25], zwiększenie objętości łożyska naczyniowego [26], aktywację enzymów nerkowych i wątrobowych wywołane przez kortyzol i estrogeny [27], zwiększone zużycie matczynej homocysteiny przez rozwijający się płód [28].

Hiperhomocysteinemia jest znanym czynnikiem ryzyka chorób układu krwionośnego i nadciśnienia [18, 19, 20]. Liczne źródła podają podobną korelację między narastającym poziomem homocysteiny a występowaniem stanu przedrzucawkowego [12]. Stan przedrzucawkowy jest to swoisty zespół występujący zazwyczaj po 20 tygodniu ciąży.

Kajdy A, et al.

Może również wystąpić wcześniej w przypadku choroby trofoblastycznej, takiej jak zaśniedziałysta. Na obraz choroby składają się podwyższone ciśnienie tętnicze oraz białkomocz. Ciężowy wzrost ciśnienia tętniczego definiuje się jako ciśnienie skurczowe  $>140\text{mmHg}$  lub ciśnienie rozkurczowe  $>90\text{mmHg}$  u kobiety, u której przed 20 tygodniem ciąży ciśnienie tętnicze było prawidłowe. Gdy nie ma białkomoczu, podejrzenie choroby jest duże, jeśli wzrostowi ciśnienia krwi towarzyszy ból głowy, nieostre widzenie i ból brzucha albo nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (zwłaszcza małopłytkowość i wzrost aktywności enzymów wątrobowych w osoczu).

Białkomoczem określa się wydalanie z moczem  $\leq 0,3\text{g}$  białka na dobę, co zwykle odpowiada stężeniu białka  $\geq 30\text{mg/dl}$  ( $\geq 1+$  w teście paskowym) w przygodnej próbce moczu bez cech zapalenia układu moczowego. Ewentualnie w dobowej zbiórce moczu, białkomocz  $\geq 2,0\text{g}$  ( $2+$  lub  $3+$  w teście paskowym), a jeśli niemożliwa jest dobowa zbiórka to w czasie krótszym z poprawką na klirens kreatyniny.

Do innych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych zaliczamy: zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy ( $>1,2\text{mg/dl}$ ), liczba płytek krwi  $<100000/\text{mm}^3$  i/lub objawy mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, ze zwiększoną aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy, oraz zwiększonymi wartościami enzymów wątrobowych transferazy asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT) [5, 6].

Homocysteina jako niezależny czynnik ryzyka chorób naczyń wieńcowych i patologii naczyń obwodowych doprowadza w nadciśnieniu indukowanym ciążą do modyfikacji funkcji nabłonka pod wpływem ekspozycji na homocysteinę [19, 20]. Dokładny mechanizm powstawania dysfunkcji nabłonka pod wpływem homocysteiny jest nadal niejasny. Wydaje się, że obejmuje on zarówno mechanizmy cytotoksyczne jak i stresu oksydacyjnego. Mechanizm stresu oksydacyjnego polega na samoutlenieniu resztek siarkowych w cząsteczce homocysteiny w wyniku czego dochodzi do uwolnienia nadtlenu czyli tzw. wolnych rodników, które mogą wpłynąć na strukturę i metabolizm komórek śródbłonka naczynowego.

Homocysteina dodatkowo bierze udział w pośrednich mechanizmach uszkodzających śródbłonek, powodując zwiększone utlenienie cząsteczek cholesterolu LDL, zmiany w układzie krzepnięcia oraz aktywację płytek krwi. W warunkach *in vitro* HC powoduje zmniejszoną ekspresję glikozaminoglikanów aktywujących antytrombinę III oraz zmniejsza ekspresję trombomoduliny i aktywację białka C. Ostatecznie zmniejsza również ekspresję receptora t-AP, który jest głównym aktywatorem układu krzepnięcia [12].

Bezpośredni związek między podwyższonym poziomem homocysteiny a nadciśnieniem tętniczym wykazano w badaniach na zwierzętach. Podanie homocysteiny powodowało uszkodzenie nabłonka naczyniowego zarówno *in vitro* jak i u zwierząt. W hodowlach komórkowych nabłonka naczyniowego wykazano wystąpienie zjawiska stresu oksydacyjnego oraz zmniejszenie dostępności tlenu azotu, bardzo wydajnego związku rozkurczającego naczynia krwionośne [31].

Występowanie stresu oksydacyjnego, który stwierdzono w przypadku pacjentów z nadciśnieniem i towarzyszące temu uszkodzenie śródbłonka skłoniło do rozważań nad patofizjologią stanu przedrzucawkowego.

Stąd hipoteza, że stężenia homocysteiny będą dużo wyższe u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym niż u kobiet w ciążach niepowikłanych. Teoria ta została potwierdzona w szeregu badań wykonanych na przestrzeni ostatnich lat. W 1995 roku Dekker doniósł, że 17,7% kobiet z ciężkim stanem przedrzucawkowym miało wrodzoną hiperhomocysteinemię w porównaniu z 2% występowaniem w ogólnej populacji [3]. Wyniki te zostały potwierdzone przez Leeda i wsp. w 1998 roku [29]. W 1997 roku, Rajkovic i wsp. porównali poziomy homocysteiny u 20 pierworódek ze stanem przedrzucawkowym i 20 bez. Znaleźli istotną różnicę w średnich wartościach poziomów HCh między tymi dwoma populacjami (odpowiednio  $8,66\pm 3,05$  i  $4,99\pm 1,11\text{umol/l}$ ,  $<0,001$ ) [11]. Powers i wsp. porównali poziomy homocysteiny u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w późnej ciąży i u zdrowych kontroli. Stwierdzili istotną różnicę w poziomach HC między tymi dwoma grupami ( $9,7\text{umol/l}$  vs  $7\text{umol/l}$   $P<0,04$ ). Dodatkowo u tych pacjentek oceniano poziom fibronektyny jako marker zmian naczyń. Wykazano, że wpływ HC na naczynia jest proporcjonalny do jej stężenia, a nie wiąże się z określonym progiem, powyżej którego dochodzi do powstania zmian [30]. Żadne z dotychczas przeprowadzonych badań nie potwierdziło czy u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w wywiadzie powinno się wykonywać badania w kierunku HHCh.

Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą opublikowało listę docelowych populacji dla wykonywania testów przesiewowych oceny stężenia homocysteiny w osoczu krwi. Są to trzy grupy pacjentów, ze zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową, podwyższonego ryzyka chorób naczyniowych i podwyższonego ryzyka ze względu na niedobór witaminy z grupy B. W tej ostatniej grupie uwzględniono stan przedrzucawkowy [19].

Jak wspomniano wcześniej, poza uwarunkowaniami konstytucjonalnymi poziom homocysteiny zależy od wielu czynników środowiskowych. Dlatego mutacje w genach enzymów odpowiedzialnych za metabolizm homocysteiny nie powinny być samodzielnie traktowane jako przyczyna hiperhomocysteinemii. Szczęśliwie wiele tych czynników środowiskowych jest modyfikowalnych. Przy zastosowaniu odpowiedniej diety, suplementacji witamin, zmianie stylu życia, ograniczeniu lub zaprzestaniu palenia papierosów i spożywania alkoholu można wpływać na poziom homocysteiny w osoczu. Dieta bogata w foliany pozwala na obniżenie homocysteiny o 25%, natomiast witamina B<sub>12</sub> obniża o około 7% [19, 22].

Kobiety, u których stwierdzono poziom homocysteiny powyżej  $16\text{umol/l}$  w okresie przedkoncepcyjnym przez co najmniej trzy miesiące powinny przyjmować witaminę B<sub>6</sub> i 15mg kwasu foliowego na dobę, a także stosować dietę bogatą w soki i warzywa [19]. Dla porównania u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi stosuje się 1-5mg kwasu foliowego, 100-600ug witaminy B<sub>12</sub> oraz 6-25mg witaminy B<sub>6</sub> [19].

Zagadnienie homocysteiny w ciąży nastręcza wiele pytań. Nie ma wiążących rekomendacji co do zasad postępowania. Wiele aspektów tego zagadnienia nadal pozostaje nierozwiązanych. Chociaż wykazano związek między podwyższonymi wartościami homocysteiny a występowaniem stanu przedrzucawkowego to nie wiadomo jakimi badaniami objąć jaką grupę pacjentek, aby istotnie wpłynąć na zwiększoną wykrywalność i zapobieganie występowania tych poważnych

## Zaburzenia metabolizmu homocysteiny w stanie przedrzucawkowym.

powikłań. Kolejne pytanie, które oczekuje na odpowiedź to czy w przypadku stwierdzenia umiarkowanej hiperhomocysteinemii należy proponować zmodyfikowaną suplementację witamin z grupy B. Jeżeli tak, to w jakich dawkach, czy również w okresie prekoncepcyjnym i jak długo w ciąży powinna trwać ta suplementacja?

Ostatecznie należy odpowiedzieć na pytanie czy leczenie HHCh powinno być uzupełnione leczeniem przeciwzkrzepowym. Tego nie będzie wiadomo dopóki nie uda się wykazać czy suplementacja witaminowa zmniejszy ryzyko incydentów zakrzepowych, które towarzyszą HHCh?

Hiperhomocysteinemia i jej wpływ na ciążę wymaga prowadzenia dalszych badań.

## Piśmiennictwo

1. Revised 1990 Estimates of Maternal Mortality: A New Approach by WHO and UNICEF. *World Health Organization*, Geneva, 1996.
2. Troszyński M, Chazan B, Kowalska B, [et al.]. Four main reasons of maternal death in Poland between 1991-2000. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 1306-1315.
3. Conde-Agudelo A, Willar J, Lindheimer M. World Health Organization systemic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004, 104, 1367-1391.
4. Lain K, Roberts J. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002, 287, 3183-3186.
5. Tykarski A, Szczepaniak-Chicheł L, Kornacki J, [i wsp.]. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. W: *Ciąża wysokiego ryzyka*. Red. Bęborowicz GH. Poznań: medbook.com, 2006, wyd. II rozsz.
6. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *NIH Publication No. 00-3029 (revised July 2000)*.
7. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K. Genetic background of preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 802-806.
8. Roberts J, Cooper D. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001, 357, 53-56.
9. Sztenc S. Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 317-325.
10. Chambers J, Fusi L, Malik I, [et al.]. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA.* 2001, 285, 1607-1612.
11. Rajkovic A, Catalano P, Malinow R. Elevated homocyst(e)ine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1997, 90, 168-171.
12. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy – review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 200, 93, 157-165.
13. Dekker G, De Vries J, Doelitzh P, [et al.]. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995, 173, 1042-1048.
14. Wang J, Trudinger B, Duarte N, [et al.]. Elevated circulating homocyst(e)ine levels in placental vascular disease and associated pre-eclampsia. *BIOG.* 2000, 107, 935-938.
15. Cotter A, Molloy A, Scott J, [et al.]. Daly. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001, 185, 781-785.
16. Hogg B, Tamura T, Johnston K, [et al.]. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183, 805-809.
17. Ray J, Laskin C. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta.* 1999, 20, 519-529.
18. Szostak-Węgierek D. Rola Homocysteiny w powstawaniu miażdżycy. *Żyw Człow Metab.* 1991, 18, 132-142
19. Kraczkowska S, Suchocka Z, Pachecka J. Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi jako wskaźnik zagrożenia życia. *Biul Wydz Farm AMW.* 2005, 3 - <http://www.farm.amwaw.edu.pl/axzimni/biuletyn/>
20. Lievers K, Kluijtmans L, Blom H. Genetics of hyperhomocysteinemia in cardiovascular disease. *Ann Clin Biochem.* 2003, 40, 46-59.
21. Lachmeijer A, Arngrimsson R, Bastiaans E, [et al.]. Mutation in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001, 184, 394-402.
22. Kozłowska-Wojciechowska M. Jak zapobiegać hiperhomocysteinemii? Naturalne źródła folianów i witamin z grupy B w polskiej diecie. *Czynniki Ryzyka.* 2005, supl. 11, 25-26.
23. Walker M, Smith G, Perkins S, [et al.]. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 180, 660-664.
24. Fiskerstrand R, Guttormssen A, Ueland P. Assessment of homocysteine status. *J Inherit Metab Dis.* 1997, 20, 286-294.
25. Chesley L. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972, 112, 440-450.
26. Obwegeser R, Hohlagschwandtner M, Sinzinger H. Homocysteine - a pathophysiological cornerstone in obstetrical and gynecological disorders. *Hum Reprod Update.* 1999, 5, 64-72.
27. Finkelstein J. Methionine metabolism in mammals: effect of age, diet, and hormones on three enzymes of the pathway in rat tissues. *Arch Biochem Biophys.* 1972, 122, 583-590.
28. Malinow M, Rajkovic A, Druell P, [et al.]. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocystine suggests a potential role for maternal homocystine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol.* 1998, 178, 228-233.
29. Leeds M, Riyazi N, de Vries J, [et al.]. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1998, 179, 135-139.
30. Powers R, Evans R, Majors A, [et al.]. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol.* 1998, 179, 1605-1611.
31. Lim U, Cassano P. Homocysteine and blood pressure in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2002, 156, 1105-1113.