



葉酸代謝能力分析

報告範本



客戶：P070000 (呂小弟)


報告日期：00年00月00日


菁英診所 關心您的健康


您的基因檢查結果

心血管、神經管發育、癌症功能相關基因檢查結果

基因名稱與 SNP		你的基因檢查結果		說明
MTHFR	C 或 T	C/T	黃燈 	參與葉酸代謝生化反應，可調控血中 homocystein 濃度（與心血管疾病有關）、DNA 正確複製與修復（與癌症、神經管發育缺陷有關）。 心血管疾病（尤其是動脈粥狀硬化、中風）、癌症、胎兒神經管發育缺陷（例如：兔唇、脊柱分裂...） 風險依序為：T/T > C/T > C/C。
MTRR	A 或 G	A/G	黃燈 	參與葉酸代謝生化機制，與心血管疾病、胎兒神經管發育缺陷（兔唇、脊柱分裂...）、唐氏症、癌症有關。風險依序為 G/G > A/G > A/A。

附註 1 **綠燈** ：結果為綠燈，恭喜您沒有帶有可能致病的基因變異，在無其它因素（例如：環境因子、生活型態、飲食習慣、其它基因）的影響下，得到此基因相關疾病的機率較低。

黃燈 ：結果為黃燈，代表您帶有一個可能致病的基因變異，仍可執行正常的功能表現，但是當您飲食習慣不佳、處於不良環境時，可能影響你基因的正常表現。若您能積極且有效地預防，則可以降低疾病的風險。

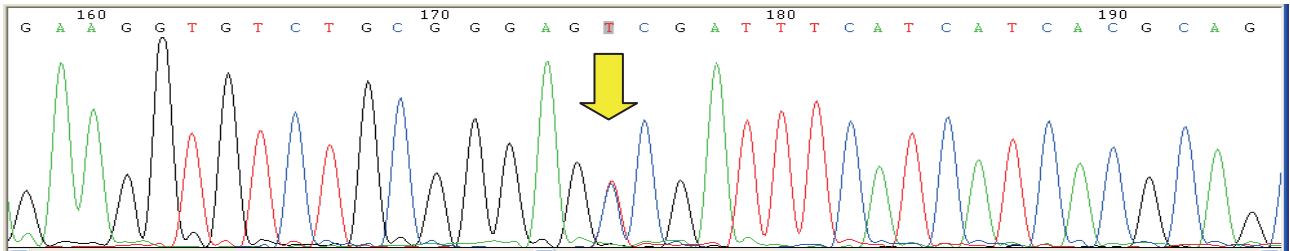
紅燈 ：結果為紅燈，那表示您帶有二個致病的基因變異，基因功能表現較差，可能會影響健康狀態，是此基因相關疾病的高危險群。需要更積極地採取預防措施以降低疾病發生。

附註 2：疾病的產生除了先天體質（基因）影響之外，亦受到環境因子、飲食因子、生活壓力因子...等等一起共同所導致。提早知道自己先天體質（基因）弱點，作好正確的健康管理，是預防疾病的好方法。

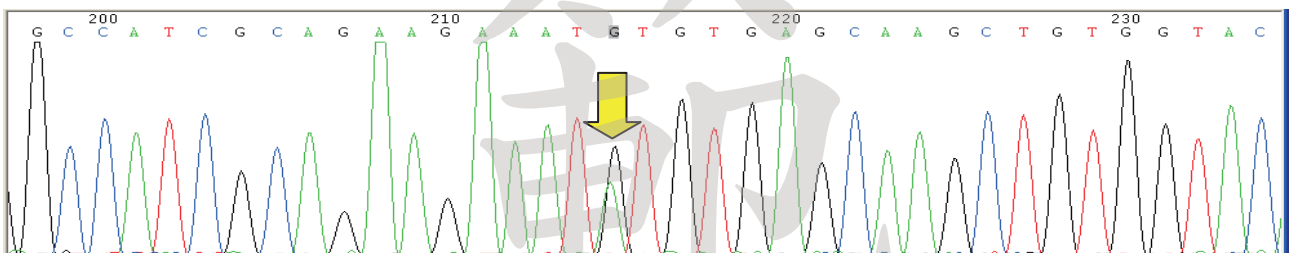
附註 3：先天體質（基因）分析僅作為個人增加了解自己身體的資訊，並非疾病的診斷、檢驗、或醫療。若有任何疾病或醫療問題，建議找專科醫師諮詢。

【附件一】您的基因檢查結果 (原始數據)

1. 您的 MTHFR 檢測結果：C/T



2. 您的 MTRR 檢測結果：A/G



【附件二】葉酸代謝相關基因說明

● MTHFR

MTHFR 具有氧化還原酵素活性，參與細胞能量代謝路徑。其主要功能為代謝飲食中的葉酸，其葉酸代謝產物會參與 methionine (甲硫胺酸) 的代謝：將 homocystein (同胱胺酸) 轉換為 methionine (甲硫胺酸)，血液中同胱胺酸含量高是多種心血管疾病的獨立危險因子，因此，MTHFR 與心血管疾病 (尤其是動脈粥狀硬化、中風) 有很大的關連性。此外，因為甲硫胺酸代謝後的產物會加強 DNA 的複製與修復，因此與許多神經管發育疾病、癌症也有關聯。MTHFR 基因上的嚴重缺陷會導致各種嚴重的先天性新陳代謝疾病，包括神經發育問題及心臟血管疾病。不同人之間 MTHFR 酵素活性天生就有所不同，有些人天生活性高，但是有些人天生活性就低，影響這與生俱來的差異是基因。

人與人之間，MTHFR 基因有一常見的 C 或 T 型基因變異，此基因變異會影響每個人體內 MTHFR 酵素的活性。含 C 基因型的人，其第 222 胺基酸為 Ala，而含 T 基因型的人，其第 222 胺基酸為 Val。研究指出：含 T 基因型的人，其 MTHFR 酵素活性降低，無法有效地代謝血液中同胱胺酸，使得血液中同胱胺酸濃量增加，心血管疾病 (尤其是動脈粥狀硬化、中風) 發生的機率也提高。此外，許多研究報導也分別指出：含 T 基因型的人，酵素活性低，會影響 DNA 複製與修復的功能，因而與神經管發育缺陷 (例如：兔唇、脊柱分裂...)、癌症的發生均有關係。

參與同胱胺酸代謝的酵素除了 MTHFR 之外，尚有其他重要酵素參與（例如：MTRR、MTR、CBS…等等），這些酵素需要維生素 B6、B12 協助才能發揮最大的功用。研究亦指出：若是 MTHFR 基因上有缺陷，建議補充葉酸、維生素 B6、維生素 B12，強化基因的活性，以降低血液中的同胱胺酸濃度，以達到心血管保健的功能。除了心血管健康之外，因為 MTHFR 酵素也會影響 DNA 複製的正確性、DNA 修復，因此與神經管發育缺陷、癌症均有關係，飲食中補充葉酸、維生素 B6、維生素 12 可以改善這種現象。

<飲食保健建議>

1. 多補充富含葉酸的食物

例如：深綠色蔬菜、肝臟、小麥胚芽、蠶豆、扁豆、蘆筍、甘藍、酵母、牛肉、馬鈴薯、全麥麵包…等等。

2. 多補充富含維生素B6、維生素B12的食物

- 富含維生素B6的食物，例如：動物肝臟、豬肉、雞肉、蛋、大豆、花生、小麥胚芽、鮭魚、鮪魚、白肉魚、蕃茄、穀類、橘子、香蕉、燕麥、糙米、蜂蜜、酵母菌…等等。
- 富含維生素 B12 的食物，例如：肝臟類、魚卵、雞肉、牛肉、豬肉、魚、牡蠣、蜆仔、文蛤、蛋、牛奶、乳酪、乳製品…等等。

● MTRR

MTRR 酵素具有氧化還原酵素活性，參與代謝飲食中的葉酸，此酵素負責協助葉酸代謝過程中甲硫胺酸合成酶的重新再利用，在輔因子維生素 B12 協助下，協助代謝 homocystein（同半胱胺酸）成為 methionine（甲硫胺酸）。甲硫胺酸是人體非常重要的必需氨基酸，參與 DNA 合成與修復、蛋白質合成…等等重要的生理功能。人體細胞內必須維持適當含量的維生素 B12、甲硫胺酸、葉酸，MTRR 酵素才能發揮其功能將同半胱胺酸代謝成甲硫胺酸，以維持血液中的同胱胺酸在低濃度的狀態，因為血液中同胱胺酸含量高是多種心血管疾病的獨立危險因子，因此 MTRR 酵素與心血管健康息息相關。除了心血管健康之外，因為 MTRR 酵素會協助甲硫胺酸生成，甲硫胺酸又與 DNA 合成的正確性和 DNA 修復有關，因此 MTRR 酵素也會影響神經管發育缺陷（例如：兔唇、脊柱分裂…等等）、癌症。不同人之間 MTRR 酵素活性天生就有所不同，有些人天生活性高，但是有些人天生活性就低，影響這與生俱來的差異是基因。

人與人之間，MTRR 基因有一個常見的 A 或 G 基因變異，含 G 基因型的人，其第 49 個胺基酸為 Met，含 A 基因型者，其第 49 個胺基酸為 Ile。研究報告指出：含 G 基因型的人，其 MTRR 酵素活性較 A 基因型的人低，較無法代謝血中同胱胺酸，而血中同胱胺酸含量又是許多心血管疾病的獨立因子，因此，會增加心血管疾病（尤其是動脈粥狀硬化、中風）的機率。研究也發現：含 G 基因型的人，她們若在懷孕前期（3 週內）沒有補充足夠的葉酸，其胎兒發生

神經管發育缺陷 (例如：兔唇、脊柱彎曲、脊柱分裂…等等)、唐氏症的風險較高，因此帶有 AG 或 GG 基因型的準媽媽要特別注意懷孕前補充葉酸。癌症相關研究也發現：含 G 基因型的人，發生癌症的比例明顯偏高。

<飲食保健建議>

1. 多補充富含葉酸的食物

例如：深綠色蔬菜、肝臟、小麥胚芽、蠶豆、扁豆、蘆筍、甘藍、酵母、牛肉、馬鈴薯、全麥麵包…等等。

2. 多補充富含維生素B6、維生素B12的食物

--富含維生素B6的食物，例如：動物肝臟、豬肉、雞肉、蛋、大豆、花生、小麥胚芽、鮭魚、鯖魚、白肉魚、蕃茄、穀類、橘子、香蕉、燕麥、糙米、蜂蜜、酵母菌…等等。

--富含維生素 B12 的食物，例如：肝臟類、魚卵、雞肉、牛肉、豬肉、魚、牡蠣、蜆仔、文蛤、蛋、牛奶、乳酪、乳製品…等等。

【附件三】生活保健資訊站

維生素 B 群，皆為水溶性的維生素，包括有 B1、B2、B6、B12、葉酸、菸鹼酸、泛酸、生物素…等，主要存在於牛奶、肉類、蔬菜及全穀類當中。人體中多餘的維生素 B 不會貯藏於體內而會完全排出體外，所以須每天飲食補充。維生素 B 群之間有協同作用，一次攝取全部的維生素 B 群要比個別攝取效果更好。

維生素 B 群主要是擔任輔酶功能，會與酵素結合使其活化而使身體中各種代謝作用可以進行，此外也和人體內抗體、白血球的產生有關。一般而言，維生素 B1、B2、菸鹼酸與能量代謝有關，維生素 B6 與胺基酸代謝有關，B12、葉酸、生物素則參與細胞合成。

缺乏維生素 B 時，身體會有貧血、精神不振、呼吸短促、皮膚乾燥、食慾不振、消化不良、水腫、腳氣病等症狀發生。

維生素 B 群在人體的生理功能、缺乏時所造成的病症分述如下：

生理功能

維生素	生理功能
維生素 B1	<ul style="list-style-type: none">● 又稱為硫胺或抗神經炎素，是第一個被發現的維生素 B。● 維生素 B1 為能量代謝過程中重要的輔酶之一，故維生素 B1 需要量與熱量攝取的多寡有關。● 維生素 B1 不足時，會改變腸胃消化系統功能導致食慾不振。● 參與神經膜的某些功能，所以和維持神經系統正常功能有關。

維生素 B2	<ul style="list-style-type: none"> ● 又稱為核黃素，主要型式為輔酶：是黃素單核苷酸和黃素腺嘌呤雙核苷酸的構成要素，並可做為許多代謝途徑和熱量產生之氧化還原反應的輔酶。 ● 因參與體內的氧化還原作用而與能量代謝有關，故維生素 B2 需要量亦與熱量攝取多寡有關。
維生素 B6	<ul style="list-style-type: none"> ● 具有六種形式，在植物中主要型式是吡哆醇，在動物組織中的主要型式是磷酸吡哆醛及磷酸吡哆胺。 ● 主要與胺基酸代謝有關，體內蛋白質代謝及合成作用需有維生素 B6 為輔酶。一些非必需胺基酸的合成則以其為轉胺酶的輔酶。 ● 色胺酸代謝中，維生素 B6 可使其轉變成菸鹼酸，若維生素 B6 不足則色胺酸會轉變成黃尿酸排出體外。 ● 血紅素中紫質的形成，需靠維生素 B6 的輔助。
維生素 B12	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要是維持細胞代謝及合成，如核酸、紅血球及腦神經細胞髓鞘之形成。
葉酸	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要參與單碳代謝反應，參與合成嘌呤和甲基化尿嘧啶去氧核酸為胸嘧啶核酸，以便合成 DNA，與細胞分裂有密切關係。 ● 同時是參與胺基酸代謝之輔酶，包括絲胺酸和甘胺酸互換反應、同半胱胺酸甲基化為甲硫胺酸、組胺酸代謝等。 ● 甲基化同半胱胺酸所合成的甲硫胺酸，為 SAM (S-adenosyl-methionine) 的重要來源，是單碳的主要提供者，故對生物體內所有的甲基化反應十分重要。
菸鹼酸	<ul style="list-style-type: none"> ● 菸鹼酸構成醣類分解過程中二種輔酶的主要成分，此輔酶主要作用為輸送氫，是體內氧化還原代謝反應中輔酶的成分之一，與能量的代謝有關。故其需要量亦隨熱量的多寡而增減。 ● 菸鹼酸並能維持皮膚、神經及消化系統的正常。
生物素	<ul style="list-style-type: none"> ● 可促進脂肪酸、核酸、尿酸的合成。
泛酸	<ul style="list-style-type: none"> ● 合成輔酶 A 的重要材料，與司胺基酸的代謝、脂肪酸的合成與分解作用及膽固醇的合成有關。

(節錄自衛生署國人膳食營養速參考攝取量及其說明修定第六版與食品資訊網)

維生素生理功能與器官組織

生理系統	維生素 A	維生素 D	維生素 E	維生素 K	維生素 B1	維生素 B2	維生素 B6	維生素 B12	菸鹼酸	葉酸	生物素	泛酸	維生素 C
神經系統		*	*		*		*	*	*	*	*	*	*
呼吸系統	*		*		*	*	*	*	*	*	*	*	*
循環系統			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
免疫系統	*		*									*	*
內分泌系統			*		*	*	*	*	*	*	*	*	*
消化系統					*		*	*	*				
生殖系統			*				*	*		*			*
眼睛	*	*			*								*
肌肉			*		*	*	*				*		*
骨骼	*	*		*									*
皮膚	*		*		*	*	*		*	*	*	*	*
頭髮						*					*	*	

缺乏症狀與疾病

維生素	缺乏症狀與疾病
維生素 B1	<ul style="list-style-type: none"> ● 腸胃消化系統、神經系統及心臟血管系統的器官所受到的影響最大，會罹患腳氣病。 ● 腸胃消化系統：引起食慾不振，產生便秘現象。 ● 神經系統：膝及踝反射均失去正常反應；腓腸肌按壓就會疼痛，有時也會萎縮；膝蓋處失去振動感；神經炎、腳尖沒有力氣，無法將腳跟抬高，此即足垂症。此外精神萎靡、工作不帶勁。 ● 心臟血管系統：心肌失去彈性，收縮能力很差，心臟會擴大，血液循環慢下來而引起水腫，特別是在腳部。嚴重時有腹水或胸腔積水。病人心跳減慢，但一經運動則感心跳加速，很難平息下來。
維生素 B2	<ul style="list-style-type: none"> ● 口角炎：兩邊嘴角泛白、潰爛、發紅及疼痛。 ● 舌炎：舌頭呈紫紅色，舌乳頭腫大。 ● 脂溢性皮膚炎：鼻子兩側或陰囊表皮處有白色的脂肪性分泌物。 ● 眼睛症狀：眼球結膜毛細血管增生、角膜表面充血、眼睛畏光、眼瞼發癢。
維生素 B6	<ul style="list-style-type: none"> ● 缺乏時會使血紅素減少造成貧血、抽筋、腎臟或膀胱結石、皮膚炎、神經炎和痙攣等症狀。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 長期服用治療結核病之藥物及口服避孕藥者，較易缺乏。
維生素 B12	<ul style="list-style-type: none"> ● 胃中內在因子缺乏時會造成維生素 B12 吸收不良而引起缺乏。 ● 缺乏時紅血球成熟會受到很大影響，而導致巨球性貧血，血紅素濃度和紅血球數偏低，平均紅血球體積值偏高。 ● 約有 75 - 90%的維生素 B12 缺乏的臨床症狀會出現神經性併發症包括四肢感覺障礙，例如有刺痛與麻木感；運動方面障礙，例如步態異常；認知能力變差，例如注意力無法集中到記憶喪失、失去方向感，癡呆、或情緒驟變。並且也常引發視力障礙、失眠、陽痿、腸道和膀胱控制失常等問題。 ● 並會有舌炎、神經炎等症狀。
葉酸	<ul style="list-style-type: none"> ● 缺乏時會影響紅血球的形成，使紅血球的數目減少體積變大，造成巨球性貧血。貧血症狀逐漸產生的過程中，患者常有虛弱、疲勞、注意力難集中、急躁易怒、頭痛、心悸和呼吸短促等現象，有時也會出現萎縮性舌炎。 ● 葉酸缺乏使細胞的合成受阻，因而生長緩慢。 ● 葉酸對胚胎發育初期有影響，胎兒發育初期若葉酸不足會使胎兒腦脊髓發育不正常。
菸鹼酸	<ul style="list-style-type: none"> ● 菸鹼酸缺乏症稱為癩皮病，症狀為舌炎、噁心、衰弱、嚴重腹瀉、皮膚炎、神志不清、嚴重者甚至死亡。
生物素	<ul style="list-style-type: none"> ● 人體很少發生生物素缺乏症。因其廣泛存在於動植物食品中，除非長期攝食生雞蛋白，方可產生缺乏症。 ● 動物缺乏生物素，會造成生長遲緩及脫毛等現象。
泛酸	<ul style="list-style-type: none"> ● 泛酸亦廣泛存在於動植物食品中，而且人體腸管細菌亦可合成，故不易造成缺乏症。 ● 如缺乏時有腸管發炎、腹瀉及皮膚炎等症狀。

(節錄自衛生署國人膳食營養速參考攝取量及其說明修定第六版與食品資訊網)

藥物對維生素之影響




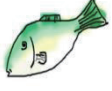
藥物	作用
抗生素	長期服用易流失維生素 B 群及維生素 K，影響腸胃功能
感冒藥	會降低血液中維生素 A 含量
止痛劑	會降低血液中維生素 A 含量




避孕藥	黃體素會阻礙維生素 B6 的功能、妨礙葉酸吸收
抗癲癇藥、含鋁制酸劑	長期服用可能引起骨質疏鬆症；抗癲癇藥亦會妨礙葉酸吸收
磺胺類藥、降膽固醇藥	會影響葉酸吸收
類固醇	長期者各種營養素需均衡攝取，以類固醇暫時消炎者應注意鈣的攝取
軟便劑	長期服用軟便劑會妨礙養份吸收，尤其是脂溶性維生素
阿斯匹靈	長期服用阿斯匹靈者易流失維生素 C
減肥藥	服用的減肥藥若造成拉肚子，可能使維生素隨之流失。尤其是水溶性維生素
維生素 C 製劑	過多維生素 C 會隨尿液排出，其代謝產物易與鈣結合可能造成尿路結石

維生素 B 群

維生素 B 群是水溶性的維生素，包括維生素 B1、維生素 B2、維生素 B6、維生素 B12、泛酸、葉酸等，無法儲存於體內，過多的主要會隨尿液排出體外，也容易在食品加工過程流失。肝臟在進行蛋白質、脂質、醣類之合成代謝與解毒等各項功能時需要各種不同的酵素，而酵素重要的輔酶為維生素。此外研究調查發現攝取足量維生素 B 可以促進肝臟代謝和保護飲酒者的肝臟。

● 食物來源

維生素	含量豐富的食物	
維生素 B1	✓ 全穀類（如胚芽米、糙米、全麥）、瘦豬肉、肝臟、豆類、核果類及酵母粉。	
維生素 B2	✓ 牛奶、乳酪、肉類、內臟類、全穀類、綠色蔬菜及酵母粉。	
維生素 B6	✓ 肉類、肝、豆莢類、全穀類、深色葉菜類。	
維生素 B12	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 都來自動物性食物，如：肉類、肝臟、魚類、家禽類、海產類、牛奶、乳酪、蛋。 ✓ 自然界中僅微生物具有合成維生素 B12 能力，除非是受到微生物污染，植物性食物不含維生素 B12，所以吃全素的人容易有維生素 B12 缺乏的現象。 ✓ 長期吃素者，建議採蛋奶素。選用蕈類食材（菇類、木耳等）或味噌、納豆等發酵食品 	

葉酸	✓ 肝臟、酵母、綠葉蔬菜、豆類及一些水果	
菸鹼酸	✓ 蛋、肉類、肝臟、全穀類、核果類、綠葉蔬菜。 ✓ 牛奶中含豐富的色胺酸，而色胺酸可轉變成菸鹼酸，所以牛奶亦為很好的來源。	
生物素	✓ 肝臟、酵母、蛋黃、全穀類、豆類、堅果、乳品。 ✓ 人體腸內細菌可合成，其實也不容易缺乏。 ✓ 吞食生蛋會影響生物素的吸收，因為生蛋白中的卵白素會與生物素結合而影響吸收。	
泛酸	✓ 豆類、新鮮綠色蔬菜、動物肝、腎、肉、酵母。 ✓ 廣泛存在自然食物中。	

酵母類製品

啤酒酵母菌在發酵大麥、釀造出啤酒之後創造出來的各種營養素：包括維生素 B 群、礦物質、胺基酸、蛋白質含量也豐富，啤酒酵母粉只有營養成分、本身不具活菌的特色，因此不會造成胃腸脹氣的現象。其殘留的細胞壁亦為良好的膳食纖維來源，有助於便秘的舒緩。豐富的維他命 B 群、胺基酸、多種維他命，參與能量正常的代謝反應。

參考文獻：

- A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet.* 10: 111-113, 1995.
- The frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans. *Am. J. Hum. Genet.* 70: 758-762, 2002.
- Genotype and haplotype distributions of MTHFR 677C-T and 1298A-C single nucleotide polymorphisms: a meta-analysis. *J. Hum. Genet.* 48: 1-7, 2003.
- A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene among the Japanese population. *J. Hum. Genet.* 41: 247-251, 1996.
- Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 93: 7-9, 1996.
- C677T variant in the methylenetetrahydrofolate (sic) reductase gene is a genetic risk factor for primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 139: 721-723, 2005.
- A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95: 13217-13220, 1998.
- A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 99: 5606-5611, 2002.
- Decreased proportion of female newborn infants homozygous for the 677C-T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Am. J. Med. Genet.* 83: 142-143, 1999.
- Mortality risk in men is associated with a common mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR). *J. Hum. Genet.* 7: 197-204, 1999.
- Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am. J. Hum. Genet.* 58: 35-41, 1996.
- Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 95: 2032-2036, 1997.
- Methylenetetrahydrofolate reductase gene and coronary artery disease. *Circulation* 95: 21-23, 1997.
- Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 96: 412-417, 1997.
- Homocysteine, MTHFR 677C-T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 59: 529-536, 2002.
- MTHFR Studies Collaboration Group : MTHFR 677C-T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *J.A.M.A.* 288: 2023-2031, 2002.
- Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. *Am. J. Hum. Genet.* 58: 17-20, 1996.
- Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 345: 149-151, 1995.
- Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 346: 1070-1071, 1995.

- 5,10 Methylene tetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural tube defects. *Am. J. Med. Genet.* 63: 610-614, 1996.
- Genetic polymorphisms in methylene tetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am. J. Med. Genet.* 84: 151-157, 1999.
- Implications on human fertility of the 677C-T and 1298A-C polymorphisms of the MTHFR gene: consequences of a possible genetic selection. *Molec. Hum. Reprod.* 8: 952-957, 2002.
- The frequent 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans. *Am. J. Hum. Genet.* 70: 758-762, 2002.
- Infant C677T mutation in MTHFR, maternal periconceptional vitamin use, and cleft lip. *Am. J. Med. Genet.* 80: 196-198, 1998.
- Methylene tetrahydrofolate reductase thermolabile variant and oral clefts. *Am. J. Med. Genet.* 86: 71-74, 1999.
- Variable contribution of the MTHFR C677T polymorphism to non-syndromic cleft lip and palate risk in China. *Am. J. Med. Genet.* 140A: 551-557, 2006.
- A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. *Molec. Genet. Metab.* 67: 317-323, 1999.
- Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 67: 623-630, 2000.
- Abnormal folate metabolism and mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 495-501, 1999.
- Maternal genetic effects, exerted by genes involved in homocysteine remethylation, influence the risk of spina bifida. *Am. J. Hum. Genet.* 71: 1222-1226, 2002.
- Methionine synthase (MTR) 2756 (A-G) polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/methionine synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are 3 risk factors for having a child with Down syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 121A: 219-224, 2003.
- Members of the Birth Defects Research Group : Analysis of methionine synthase reductase polymorphisms for neural tube defects risk association. *Molec. Genet. Metab.* 85: 220-227, 2005.