

Der Gynäkologe

Fortbildungsorgan der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Elektronischer Sonderdruck für E. Edeler

Ein Service von Springer Medizin

Gynäkologe 2015 · 48:159–163 · DOI 10.1007/s00129-014-3516-8

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

E. Edeler · A. Heubner · R. Kimmig · A. Königer

Update Folsäurestoffwechsel

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Redaktion:

W. Janni, Ulm
 R. Kimmig, Essen
 N. Maass, Aachen

E. Edeler · A. Heubner · R. Kimmig · A. Königer

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen

Update Folsäurestoffwechsel

Die Supplementierung von Folsäure und Folaten durch die Einnahme von Nahrungsergänzungsprodukten oder die Zugabe von Folsäure zu Nahrungsmitteln ist seit vielen Jahren gängige Praxis. Neben für die Gesamtbevölkerung relevanten Mangelerscheinungen, wie einer megaloblastischen Anämie, ist vor allem die Versorgung von Schwangeren und Patientinnen mit Kinderwunsch von erheblicher Bedeutung. Im Vordergrund stehen hier insbesondere die Prävention von Neuralrohrverschlussdefekten und die Behandlung einer Hyperhomocysteinämie im Kontext einer Thrombophileneigung.

Stoffwechsel von Folsäure und Folaten

Folate sind in der Nahrung enthaltene Folatverbindungen, die vor allem in grünen Blattgemüsen, Tomaten, Orangen, Vollkornprodukten und in Leber vorkommen [1]. Den Folaten gemeinsam sind ein Paraaminobenzoessäurering und ein Pteridinring, sie unterscheiden sich in der Anzahl der gebundenen Glutamatreste. Häufig liegen in der Nahrung Pteroyopolylglutamate vor, die zunächst über die γ -Glutamylcarboxypeptidase zu Monoglutamaten hydrolysiert werden müssen. Nachfolgend werden die Folate durch einen aktiven, pH-abhängigen Transport in die Mukosazellen des Darms aufgenommen, wo sie teilweise direkt in 5-Methyl-Tetrahydrofolat umgewandelt und ins Blut abgegeben werden [2]. Der Hauptumwandlungsort in 5-Methyl-Tetrahydrofolat ist jedoch die Leber.

Bei synthetischer Folsäure (Pteroylmonoglutaminsäure) ist an der Carboxyl-

gruppe nur ein Glutamatrest gebunden. Da ihre Aufnahme in die Mukosazellen nicht von einer enzymatischen Hydrolyse abhängig ist, liegt die Bioverfügbarkeit von Folsäure deutlich höher als die von Folaten – die Resorptionsrate liegt bei nahezu 100%, wenn die Einnahme nüchtern erfolgt [3]. Folsäure wird intrazellulär zu Tetrahydrofolat (THF) verstoffwechselt. Bei Folsäuregaben über 200 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ lässt sich im Serum unverstoffwechselte Folsäure nachweisen, die biologische Bedeutung dieses Phänomens ist unklar [4]. Zur besseren Vergleichbarkeit von Folaten und synthetischer Folsäure erfolgt die Angabe in Folatäquivalenten, wobei gilt: 1 μg Folatäquivalent = 1 μg Nahrungsfolat = 0,5 μg synthetische Folsäure [5].

Der Transport von 5-Methyl-THF im Blut erfolgt gebunden an Albumin, Transferrin und α -Makroglobulin [6]. THF ist ein Coenzym für den Transfer von Hydroxymethyl-, Methyl- und Formylgruppen im Rahmen des C_1 -Transfers. Die C_1 -Fragmente werden im Stoffwechsel sowohl für den Aufbau von Nucleinsäuren als auch für die Umwandlung von Homocystein zu Methionin benötigt [7]. Da sich Störungen des Nucleinsäureaufbaus im Rahmen von Zellwachstum- und Differenzierung bemerkbar machen, sind die Hämatopoese sowie die Embryonalentwicklung aufgrund von hohen Zellteilungsraten besonders vulnerable Prozesse.

Neben alimentärem Folatmangel lassen sich erniedrigte Serumfolatkonzentration auch nachweisen bei chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten, wie M. Crohn und Colitis ulcerosa [8], sowie bei Befall des Darmes mit Bandwürmern, was insbesondere in Entwicklungsländern eine Rolle spielt.

Folgen eines Folatmangels

Bei dauerhaft niedriger Zufuhr lässt sich ein Mangel an Folaten nach 3–4 Woche im Serum nachzuweisen. Im Verlauf von ungefähr 3 Monaten zeigt sich eine Veränderung des Blutbildes hin zur megaloblastischen Anämie, die im Blutbild nicht von der Vitamin-B₁₂-Mangelanämie zu unterscheiden ist. In der Frühschwangerschaft kann ein Folatmangel gravierende Auswirkungen, vor allem hinsichtlich Neuralrohrdefekten, haben [9].

» Vor allem in der Frühschwangerschaft kann sich ein Folatmangel gravierend auswirken

Folatmangel führt zu einer erhöhten Inzidenz von Aborten und fetaler Wachstumsretardierung [10]. Die Folsäuresupplementierung in der Schwangerschaft scheint nach einer Studie von Bukwoski et al. [11] mit einem geringeren Risiko für Frühgeburtslichkeit einherzugehen. Gaskins et al. [12] konnten weiterhin eine niedrigere Abortrate sowie die Tendenz zur einer niedrigeren Rate an intrauterinen Fruchttoden nachweisen. Ursächlich diskutiert wird ein erhöhter Homocysteinspiegel, wobei die Umwandlung von Homocystein zu Methionin aufgrund des Mangels am Substrat 5-MTHF gehemmt ist [7]. Eine große Metaanalyse mit mehr als 17.000 eingeschlossenen Patientinnen von Lassi et al. [13] zeigte ein durchschnittlich höheres Geburtsgewicht unter Folsäureeinnahme, im Gegensatz zu

Elisabeth Edeler und Antonia Heubner teilen die Erstautorenschaft.

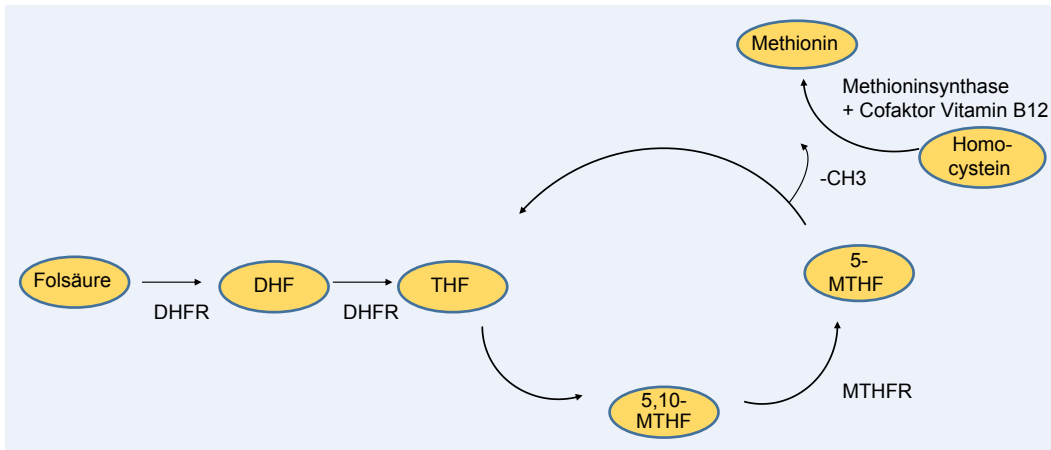


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung des Folsäurestoffwechsels. Folsäure wird über DHF und THF zu 5,10-MTHF verstoffwechselt, das von der MTHFR zu 5-MTHF reduziert wird. Dies dient als Methylgruppendonor bei der Methioninsynthese. DHF Dihydrofolat, DHFR Dihydrofolatreduktase, THF Tetrahydrofolat, THF Tetrahydrofolat, 5,10-MTHF 5,10-Methylentetrahydrofolat, 5-MTHF 5-Methyltetrahydrofolat, 5-MTHFR 5-Methylentetrahydrofolatreduktase

den o. g. Studien aber keinen Einfluss auf die Endpunkte Frühabort und intrauteriner Fruchttod.

Diskutiert wird ebenfalls ein präventiver Effekt hochdosierter Folsäuresupplementierung bezüglich des Auftretens isolierter Hypospadien [14], kongenitaler Herzfehler und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten [9, 15].

Empfehlung der Fachgesellschaften

Die World Health Organisation empfiehlt eine gemeinsame Supplementierung von Eisen und 400 µg Folsäure täglich während der gesamten Schwangerschaft zur Reduktion des Anämierisikos und einer daraus resultierenden fetalen Wachstumsretardierung.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt aktuell die präventive tägliche Einnahme von 400 µg synthetischer Folsäure für Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, da prospektive Studien eine deutliche Reduktion von Neuralrohrdefekten durch adäquate Folsäuresupplementierung bereits 4 Wochen präkonzeptionell bis zur 14. SSW nachgewiesen haben [9].

Nach Daten der Nationalen Verzehrstudie II (2005–2006) lag die mediane Zufuhr von Folatäquivalenten bei Frauen im Alter von 14–80 Jahren bei 184 µg pro Tag [5]. Für den Fetus liegt der Bedarf bei zusätzlichen 200 µg Folatäquivalenten pro Tag [3]. Für Stillende ergibt sich ein

zusätzlicher Bedarf von 120 µg Folatäquivalenten. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt eine additive Zufuhr von 30%, sodass die empfohlene Zufuhr von Folatäquivalenten für Schwangere bei 550 µg und für Stillende bei 450 µg pro Tag liegt.

Ob hierbei klassischen Folsäureprodukten oder der methylierten Form Methylfolin der Vorzug zu geben ist, wird noch diskutiert. Synthetisches 5-MTHF hat den Vorteil einer hohen Bioverfügbarkeit und bedarf daher nicht der enzymatischen Umwandlung in eine biologisch aktive Form. Obeid et al. [4] empfehlen Frauen mit einem den Folatstoffwechsel betreffenden Enzymdefekt, z. B. einer in ihrer Aktivität verminderten Dihydrofolatreduktase (MTHFR), die Einnahme von 5-MTHF. Als Nachteile sind die höheren Tagestherapiekosten sowie die Hitzeinstabilität des Stoffes zu nennen.

Eine klare Evidenz für einen präventiven Einfluss für den weiteren Verlauf nach der 14. SSW besteht anhand der aktuellen Daten nicht.

MTHFR(Methylentetrahydrofolat-Reduktase)-Mutation

Nicht nur ein alimentärer Mangel von Folsäure kann zu Pathologien führen. Auch die Störung der Funktion am Folsäuremetabolismus beteiligter Enzyme hat einen großen Einfluss. Nach dem aktuellen Wissenstand haben die MTHFR-

Mutationen aufgrund ihrer Häufigkeit die größte klinische Relevanz.

Die MTHFR katalysiert die Reduktion von 5,10-Methylentetrahydrofolat zu 5-Methyltetrahydrofolat; 5-MTHF ist ein CH₃-Donor, durch den Homocystein zu Methionin methyliert wird (■ **Abb. 1**).

Bei der häufigsten MTHFR-Mutation, die autosomal-rezessiv vererbt wird, findet ein Nukleotidaustausch in Position 677 statt (C zu T). Das Enzym wird hierdurch thermolabil. Bei homozygoten Mutationsträgern (677TT) führt dies zu einem 70%igen Aktivitätsverlust, bei heterozygoten (677CT) zu einem 35%igen Aktivitätsverlust. Die Prävalenz der homozygoten MTHFR-Mutation beträgt bei Kaukasiern 10%, heterozygot sind 40% der Bevölkerung. Somit sind nur 50% der kaukasischen Bevölkerung Träger des Wildtyps (677CC).

Eine weitere Mutation betrifft einen Nukleotidpolymorphismus an Stelle 1298 A>C und geht mit einem 35%igen Aktivitätsverlust des Enzyms einher. Von dieser Mutation sind 30% der westlichen Bevölkerung betroffen. Die Auswirkungen sind jedoch wesentlich weniger untersucht [1, 16, 17, 18], ein gehäuftes Auftreten wurde bei Patientinnen mit habituellen Aborten beschrieben [19].

MTHFR-Mutation und Hyperhomocysteinämie

Sinkt die Aktivität der MTHFR, steigt der Homocysteinspiegel im Blut an. Die

so bedingte milde Hyperhomocysteinämie ist verantwortlich für diverse Pathomechanismen. So wird zum Beispiel der Tissue Factor vermehrt gebildet, der wiederum die Gerinnungskaskade antreibt. Ebenso werden der Van-Willebrand-Faktor, Endothelin-1 und Thrombomodulin beeinflusst. Insgesamt ergibt sich daraus ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und für Thrombosen [20].

Pathologien

In der Allgemeinbevölkerung wurden Assoziationen zwischen einer durch eine MTHFR-Mutation bedingten Hyperhomocysteinämie und verschiedensten Erkrankungen beschrieben. Hierzu gehören ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Thrombosen, Alzheimer-Demenz sowie für Migräneanfälle und Depressionen. Bei Kindern mit Schlaganfall konnte ein signifikant höherer Homocysteinspiegel im Blut nachgewiesen werden [21]. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko wurde bei MTHFR-Mutation jedoch nicht konstatiert [22].

Eine Reihe von Studien beschäftigte sich mit dem Einfluss der MTHFR-Mutation bzw. einer Hyperhomocysteinämie auf die Schwangerschaft.

Es scheint einen klinisch relevanten Zusammenhang zwischen der MTHFR-Mutation und habituellen Aborten zu geben [24, 25, 26]. Eine Hyperhomocysteinämie führt zu einer gestörten Chorionzottenvaskularisierung und hierdurch zu einer vermehrten Infarzierung. Ebenso kommt es zu einer Throphoblastenapoptoseinduktion und einer verringerten β -HCG-Sekretion. Diese Mechanismen scheinen für eine erhöhte Abortrate verantwortlich zu sein [23]. Bei Patientinnen mit habituellen Aborten konnte eine homozygote 677-T-MTHFR-Mutation in 30% nachgewiesen werden vs. 9% im Normkollektiv [24].

Untersucht wurde ferner der Zusammenhang zwischen MTHFR-Mutationen und Schwangerschaftskomplikationen, wie Präeklampsie, HELLP-Syndrom sowie intrauteriner Wachstumsretardierung und Frühgeburten. Durch endotheliale Dysfunktion und gesteigerte Gerinnung entsteht eine plazentare Minderperfusion mit der Konsequenz von Wach-

tumsretardierung, Fehl- und Frühgeburten, Präeklampsie und vorzeitiger Plazentalösung. Bezogen auf diese verschiedenen Pathologien ergeben sich diskrepante Daten. In der Hordaland-Homocysteinstudie wurde nachgewiesen, dass bei bestehender Hyperhomocysteinämie die Präeklampsie mit einer OR von 1,3 (Konfidenzintervall, KI, 0,98–1,77), eine IUGR mit einer OR (Odds Ratio) von 1,38 (KI 1,09–1,75) und Totgeburten mit einer OR von 2,0 (KI 0,98–4,21) gehäuft auftraten [28, 29, 30]. In einer Studie von Robertson et al. [30] hingegen ergab sich lediglich ein Zusammenhang zwischen homozygoter MTHFR-Mutation und Präeklampsie mit einer OR von 1,4 (KI 1,1–1,8).

➤ Ebenso wie ein Folsäuremangel führt die MTHFR-Mutation zu einem signifikant gesteigerten Risiko für Neuralrohrdefekte [31].

Es konnte nachgewiesen werden, dass zudem ein Zusammenhang zwischen der MTHFR-Mutation und In-vitro-Fertilisationen ohne Schwangerschaftseintritt besteht. Frauen mit mehr als drei erfolglosen IVF-Versuchen wiesen mit 14,4% signifikant häufiger eine MTHFR-Mutation auf als Frauen mit erfolgreicher IVF (2%; [29, 32]).

Interessanterweise beeinflusst MTHFR den Folsäurestoffwechsel nicht unidirektional, es scheint auch einen umgekehrten Effekt im Sinne einer positiven Rückkopplung zu geben.

Beschrieben wurde, dass es bei einem erhöhten Folatangebot auch zur einer gesteigerten Expression von MTHFR kommt. So konnte zum Beispiel an Patientinnen mit habituellen Aborten gezeigt werden, dass nach einigen Wochen Folsäuresubstitution mit 0,8 mg/Tag der anfangs erhöhte Homocysteinspiegel normalisiert werden kann [33].

Empfehlungen

Zwar liefert die Datenlage derzeit keine Evidenz für ein allgemeines Screening bezüglich einer MTHFR-Mutation; doch für Patientinnen mit habituellen Aborten scheint eine Abklärung sinnvoll. Sollte bei diesen eine MTHFR-Mutation diagnostiziert werden, so ist eine Folsäuretherapie

Gynäkologe 2015 · 48:159–163
DOI 10.1007/s00129-014-3516-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

E. Edeler · A. Heubner · R. Kimmig · A. Königer

Update Folsäurestoffwechsel

Zusammenfassung

Die Bedeutung einer ausreichenden Versorgung von jungen Frauen im reproduktionsfähigen Alter und von Schwangere ist mittlerweile Teil des Allgemeinwissens, und die Rate an Neuralrohrdefekten konnte effizient gesenkt werden. Doch damit ist die Bedeutung dieses wichtigen Spurenelementes durchaus nicht erschöpft. Thrombophile Zustände in der Schwangerschaft führen zu Plazentationsstörungen mit gehäuftem Aborten, fetaler Wachstumsverzögerung und erhöhen das Risiko für Gestosen. Dass hier ein Stoffwechseldefekt im Folsäuremetabolismus eine wichtige Rolle spielt, ist allerdings nur wenig bekannt und erforscht. Der Beitrag beleuchtet neben Grundlagen des Folsäurestoffwechsels auch dessen klinische Bedeutung über die Neuralrohrdefekte hinaus und zeigt neue Ansätze zur optimalen Risikominimierung von Schwangerschaftskomplikationen bei Folsäurestoffwechseldefekten auf.

Schlüsselwörter

Folsäure · Schwangerschaft · Hyperhomocysteinämie · MTHFR-Mutation · Kongenitale Anomalien

Update on folic acid metabolism

Abstract

Sufficient intake of folic acid is an essential component of the nutrition of young fertile women and during pregnancy. The incidence of neural tube defects can be reduced dramatically; however, further meaningful aspects of folic acid function should be mentioned. Thrombophilic conditions during pregnancy result in placental disorders with recurrent miscarriage, intrauterine growth retardation and preeclampsia. Defects in folic acid metabolic pathways seem to play an important role in the development of these complications. This article focuses on the basic principles of folic acid metabolic pathways and polymorphisms and the clinical importance in the context of complications during pregnancy. New insights into this topic provide optimal risk reduction and patient care in folic acid metabolic defects.

Keywords

Folic acid · Pregnancy · Hyperhomocysteinemia · Methylenetetrahydrofolate reductase · Congenital abnormalities

Hier steht eine Anzeige.



mit 5 mg/Tag bereits präkonzeptionell anzusetzen.

Des Weiteren kann eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (100 mg) und Vitamin B12 durchgeführt werden, auch wenn die Datenlage hierzu noch unzureichend ist und prospektiv randomisierte Studien fehlen. Um den MTHFR-katalysierten Stoffwechselschritt zu umgehen, kann auch Metafolin eingenommen werden.

Fazit für die Praxis

- Einblicke in den Folsäurestoffwechsel zeigen, dass nicht nur Neuralrohrdefekte vermieden werden können, sondern dass sich die Bedeutung einer ausreichenden Folsäurestoffversorgung auf eine Vielzahl von Schwangerschaftskomplikationen erstreckt.
- Die Autoren empfehlen bei Plazentationsstörungen eine MTHFR-Mutationsanalyse (C677T, A1298T) und in Folgeschwangerschaften eine ausreichende Folsäure- oder Metafolinsupplementierung.

Korrespondenzadresse

E. Edeler

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen
elisabeth.edeler@uk-essen.de

A. Heubner

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen
antonia.heubner@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Edeler und A. Heubner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bönstrup A (2007) Folat und Folsäure – Herausforderungen für die Praxis. Ernährungs Umschau 9:538–544
2. Shane B (2010) Folate chemistry and metabolism. In: Bailey LB (eds) Folate in health and disease, 2. edn. Taylor & Francis, Boca Raton, pp 1–24
3. IOM (Institute of Medicine) (2000) Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. National Academy, Washington/DC, pp 196–305
4. Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K (2013) Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid in the prevention of neural tube defects? J Perinat Med 41(5):469–483
5. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2013) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr: Folat. Neuer, Neustadt a.d. Weinstr. Umschau, S 127–151. (5. korr. Nachdruck)
6. Carmel R (2006) Folic Acid. In: Shils M, Shike M, Ross AC (eds) Modern nutrition in health and disease, 10. edn. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, pp 470–481
7. Doenneke D, Koolman J, Fuchs G, Gerok W (2005) Karlsruhs Biochemie und Pathobiochemie, 15. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 88–89
8. Owczarek D, Cibor D, Salapa K et al (2014) Homocysteine in patients with inflammatory bowel diseases. Przegl Lek 71(4):189–192
9. Czeizel AE, Dudas I (1992) Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 327:1832–1835
10. Scholl TO, Johnson WG (2000) Folic acid: Influence on the outcome of pregnancy. Am J Clin Nutr 71(5):1295–1303
11. Bukowski R, Malone FD, Porter FT et al (2009) Preconception folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: prospective cohort study. PLoS Med 6(5):e1000061
12. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R et al (2014) Maternal prepregnancy folate intake and the risk of spontaneous abortion and stillbirth. Obstet Gynecol 124(1):23–31
13. Lassi ZS, Salam RA, Haider BA et al (2013) Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. Cochrane Database Syst Rev 3:CD006896
14. Mavrogenis S, Urban R, Czeizel AE, Acs N (2014) Possible preventive effect of high doses of folic acid for isolated hypospadias: a national population-based case-control study. Am J Med Genet A 9999:1–7
15. Shaw GM, Lammer EJ, Wassermann CR et al (1995) Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally. Lancet 346:393–396
16. Ströhle A, Wolters M, Willer J et al (2014) Mikronährstoffe in den verschiedenen Lebensphasen der Frau (Teil 3) – Schwangerschaft: Nahrung für einen optimalen Start ins Leben. Gyne 5:33–39
17. Ohrvik VE, Witthoft CM (2011) Human folate bioavailability. Nutrients 3:475–490
18. Tahler CJ (2014) Folate Metabolism and Human Reproduction. Geburtsh Frauenheilk 74:845–851
19. Idali F, Zareii S, Mohammad-Zadeh A et al (2012) Plasminogen activator inhibitor 1 and methylenetetrahydrofolate reductase gene mutations in Iranian women with polycystic ovary syndrome. Am J Reprod Immunol 68(5):400–407
20. Gruson D (2003) Cardiovascular diseases and homocysteine, a short summary of a long story. J Int Clin Chem 14:3
21. Beynum IM van et al (1999) Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children. Circulation 99:2070–2072
22. Heckey SE, Curry CJ, Toriello HV (2013) ACMG practice guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genet Med 15(2):153–156
23. Nelen WL (2001) Hyperhomocysteinemia and human reproduction. Clin Chem Lab Med 39(8):758–763
24. Fatini C, Gensini F, Battagliani B et al (2000) Angiotensin-converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal-loss susceptibility. Blood Coagul Fibrinolysis 11(7):657–662
25. Lissak A, Sharon A, Fruchter O et al (1999) Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss. Am J Obstet Gynecol 181:126–130
26. Martinelli I, Taioli E, Cetin I et al (2000) Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. N Engl J Med 343:1015–1018
27. Nelen WJDM, Molen EF van der, Blom HJ et al (1997) Recurrent early pregnancy loss and genetic-related disturbances in folate and homocysteine metabolism. Br J Hosp Med 58:511–513
28. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM et al (2000) Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr 71:962–968
29. Luxembourg B, Lindhoff-Last E (2007) Genomische Diagnostik thrombophiler Gerinnungsstörungen bei Frauen. Hamostaseologie 27(1):22–31
30. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al (2005) For the Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 132:171–196
31. Yadav U, Kumar P, Yadav SK et al (2014) Polymorphisms in folate metabolism genes as maternal risk factor for neural tube defects: an updated meta-analysis. Metab Brain Dis (PMID: 25005003)
32. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA et al (2006) Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. Hum Reprod 21:2694–2698
33. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM et al (2008) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. J Nutr 128:1336–1341



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.