

Methylfolát

a jeho role při korekci folátu,
snižování homocysteinu

Komplexní přehled evidence • Meta-analýzy & RCT

Verze 1.02 | 2026-04-22 | Deep Research

KLÍČOVÁ TÉMATA

Methylfolát

5-MTHF

L-methylfolát

Folát

Homocystein

MTHFR

Deprese

Těhotenství

Komplexní přehled evidence o methylfolátu a jeho vlivu na dlouhověkost a prevenci civilizačních onemocnění. Přehled vychází z 66 zdrojů, včetně meta-analýz a RCT studií.

Obsah

1. Přehled a bioaktivní látky
2. Molekulární mechanismy účinku
3. Evidence podle zdravotní oblasti
4. Dávkování a forma užívání
5. Rizika, kontraindikace a lékové interakce
6. Limity současné evidence
7. Závěr a praktická doporučení
8. GRADE hodnocení
9. Použitá literatura

1. Přehled a bioaktivní látky

Methylfolát v humánní klinické literatuře obvykle označuje L-methylfolate, levomefolate nebo (6S)-5-methyltetrahydrofolate (5-MTHF), tedy redukovanou, biologicky aktivní formu vitamínu B9. Jde o dominantní cirkulující folátovou formu. Na rozdíl od kyseliny listové nevyžaduje redukční krok přes methylenetetrahydrofolátreduktázu (MTHFR), takže je biologicky plausibilní u stavů s nižší folátovou rezervou nebo při polymorfismech MTHFR. Podle přehledových prací [[Samaniego-Vaesken et al., 2024](#); [Holmes et al., 2011](#)] tato plausibilita sama o sobě neprokazuje lepší klinické outcome.

Klinicky je důležité neplést 5-MTHF s kyselinou listovou ani s folinátem. Kyselina listová je oxidovaná syntetická forma, zatímco folinát je 5-formyl-tetrahydrofolát používaný hlavně v kontextu antifolátové léčby. Není metodologicky správné předpokládat mezi těmito formami automatický „class effect“ pro tvrdé klinické outcome [[Samaniego-Vaesken et al., 2024](#); [Whittle et al., 2004](#)].

Tabulka: složení standardní dávky v klinické literatuře

Kontext	Složení / forma	Denní dávka ve studiích	Co dávka reprezentuje
Nutriční a prekoncepční suplementace	(6S)-5-MTHF per os	400-600 µg	Biomarkerově srovnatelné se 400 µg kyseliny listové pro sérový a erytrocytární folát; superiorita v prevenci defektů neurální trubice prokázána nebyla [Lamers et al., 2004 ; Cochrane et al., 2024]
Laktace	(6S)-5-MTHF per os	416 µg	Udržení krevního folátu alespoň na úrovni kyseliny listové [Houghton et al., 2006]
Recurrentní potraty	5-MTHF per os	1 mg	V RCT nebyl lepší než 1 mg kyseliny listové na míru potratu [Hekmatdoost et al., 2015]
Deprese rezistentní na SSRI/SNRI	L-methylfolate calcium	15 mg	Jediná dávka s reprodukovatelným RCT signálem; 7.5 mg signál neukázalo [Papakostas et al., 2012]
Mechanistické vaskulární studie	5-MTHF nebo folát per os / lokálně	5 mg denně nebo lokální perfuze	Krátkodobé zlepšení endotelové funkce, bez důkazu redukce infarktu či mortality [Willems et al., 2004 ; Stanhewicz et al., 2015]

Farmakokineticky má 5-MTHF dobrou perorální biodostupnost, ale samotné rozdíly v biodostupnosti nelze automaticky přenášet do klinického účinku.

Krátkodobá studie u mužů ukázala ekvivalentní biodostupnost 500 µg 5-MTHF a 500 µg kyseliny listové [Pentieva et al., 2004]. V jednorázové 5 mg studii u nemocných s koronární chorobou srdeční dosáhl 5-MTHF výrazně vyšších plazmatických vrcholů než kyselina listová, což potvrzuje odlišnou farmakokinetiku, nikoli automaticky lepší klinický efekt [Willems et al., 2004].

V těhotenství vedl 0.6 mg/den 5-MTHF po 16 týdnech ke stejnému erytrocytárnímu i sérovému folátu jako kyselina listová, ale s nižší koncentrací nemetabolizované kyseliny listové v plazmě. Klinický význam nižší nemetabolizované kyseliny listové zůstává nejasný [Cochrane et al., 2024; Cochrane et al., 2023].

2. Molekulární mechanismy účinku

Mechanismus	Cílové molekuly / dráhy	Humánní in vivo / ex vivo evidence	Kritické hodnocení
Jednouhlíkový metabolismus a homocystein	Methionin-syntáza závislá na vitamínu B12, remethylace homocysteinu na methionin, tvorba S-adenosylmethioninu	Ekvimolární 5-MTHF a kyselina listová podobně snižují homocystein u zdravých osob; podobný efekt i u MTHFR 677TT [Lamers et al., 2004; Litvynski et al., 2002]	Toto je nejlépe podložený biologický efekt methylfolátu
Kardiovaskulární / antioxidační	Endotelová syntáza oxidu dusnatého, tetrahydrobiopterin, superoxid, peroxynitrit	5-MTHF akutně zlepšil endotel-dependentní vazodilataci a snížil superoxid; ex vivo zlepšil vazomoci a poměr tetrahydrobiopterinů [Doshi et al., 2001; Antoniadis et al., 2006]	Mechanisticky přesvědčivé, ale jde o surrogate outcome
Mikrocirkulace a stárnutí cév	Oxid dusnatý, lokální vazodilatace kůže	Lokální 5-MTHF i 6týdenní folát zvýšily oxid dusnatý závislou vazodilataci u starších osob [Stanhewicz et al., 2015]	Potvrzuje biologickou aktivitu, nikoli prevenci cévní mozkové příhody či infarktu
Protizánětlivé	C-reaktivní protein, tumor nekrotizující faktor alfa, interleukin-6; NF-κB jen nepřímo	V diabetu 2. typu byl vliv na C-reaktivní protein hraniční, na tumor nekrotizující faktor alfa a interleukin-6 nulový [Mokgalaboni et al., 2024]	Humánní evidence pro protizánětlivý efekt je slabá
Metabolické	Inzulinová rezistence, folátově závislá methylace	Meta-analýzy ukazují malé zlepšení inzulinové rezistence a inzulinu nalačno, bez robustního efektu na hemoglobin A1c [Lind et al., 2019; Asbaghi et al., 2021]	Statisticky zajímavé, klinicky malé

Mechanismus	Cílové molekuly / dráhy	Humánní in vivo / ex vivo evidence	Kritické hodnocení
Neuropsychiatrické	S-adenosylmethionin, poměr S-adenosylmethioninu ku S-adenosylhomocysteinu, folátově závislá monoaminová biochemie	V post hoc RCT byla lepší odpověď na L-methylfolát častější u vyššího zánětlivého a metabolického zatížení a při nízkém poměru S-adenosylmethionin / S-adenosylhomocystein; abstrakt neuvádí kompletní velikosti efektů [Papakostas et al., 2014]	Mechanismus je plausibilní, ale důkaz je selekční a převážně exploratorní
Neuroprotektivní	Homocystein, atrofie mozku	B-vitaminy zpomalily atrofii mozku u mírné kognitivní poruchy, zejména při vyšším homocysteinu [Smith et al., 2010]	Zajímavý surrogate outcome, nikoli důkaz prevence Alzheimerovy choroby

Pro dráhy Nrf2/Keap1, PI₃K/Akt a AMPK jsem nenašel robustní humánní klinickou evidenci specificky pro 5-MTHF. Tato tvrzení zůstávají převážně preklinická, a proto je nezapočítávám do klinického závěru.

3. Evidence podle zdravotní oblasti

Rozsah a kvalita evidence se mezi indikacemi výrazně liší. Nejrobustnější klinická data se týkají kyseliny listové a kombinací vitaminů B; pro samotný L-methylfolát jsou tvrdé klinické koncové body k dispozici jen omezeně, takže výsledky různých formulací nelze bez dalšího zaměřovat.

3.1 Dlouhověkost a délka života ve zdraví (healthspan)

Pro samotný methylfolát nemáme kvalitní randomizované důkazy, že by prodlužoval život nebo snižoval celkovou mortalitu. Velké studie se snižováním homocysteinu pomocí kyseliny listové a dalších vitaminů skupiny B zůstávají pro dlouhověkost převážně negativní.

Novější vrstvu ale přidávají observační NHANES analýzy biomarkerů biologického stárnutí. Cross-sectional studie Wang et al. u 8 944 amerických dospělých popsala vztah ve tvaru U mezi erytrocytárním folátem a PhenoAgeAccel, s inflexním bodem kolem 732,9 ng/ml. Pod touto hranicí vyšší erytrocytární folát koreloval s pomalejším biologickým stárnutím, nad ní se asociace obracela [[Wang et al., 2025](#)].

Tento signál je důležitý pro pojem healthspan, tedy délku života ve zdraví, nikoli jako důkaz prodloužení života suplementací 5-MTHF. Jde o observační, nikoli intervenční data, navíc ne specificky pro methylfolát. Nejopatrnější interpretace proto je, že folátový stav může souviset s biomarkery biologického stárnutí, ale z těchto dat nelze vyvozovat kauzální benefit suplementace methylfolátem.

3.2 Kardiovaskulární a cerebrovaskulární zdraví

Celkový obraz je převážně negativní pro infarkt myokardu, mortalitu a kompozitní kardiovaskulární outcome; případný benefit se týká hlavně cévní mozkové příhody. Přímá evidence pro 5-MTHF na tvrdé vaskulární koncové body zůstává negativní nebo nedostatečná.

Genetická evidence

Genetická evidence podporuje kauzální interpretaci vztahu mezi vyšším homocysteinem a vyšším rizikem cévní mozkové příhody, sama o sobě ale nedokazuje přínos suplementace. Mendelovská randomizace ukázala, že geneticky predikovaný vzestup homocysteinu o 1 SD byl spojen s vyšším rizikem cévní mozkové příhody (OR 1,11; 95 % CI 1,03–1,21) a výrazněji s onemocněním malých mozkových cév (OR 1,34); vyšší geneticky predikovaný folát byl konzistentní s nižším rizikem onemocnění malých cév (OR 0,49) [[Yuan et al., 2021](#)].

Ve velkých randomizovaných studiích se neprokázal přesvědčivý přínos pro infarkt myokardu, celkovou mortalitu ani primární kompozitní kardiovaskulární outcome.

HOPE-2 neukázala efekt na primární kompozit (RR 0,95; 95 % CI 0,84–1,07), ale zaznamenala nižší riziko cévní mozkové příhody (RR 0,75; 95 % CI 0,59–0,97) [[Lonn et al., 2006](#)].

NORVIT byla negativní a u kombinace s vitamínem B6 byl patrný trend ke škodě (RR 1,22; 95 % CI 1,00–1,50) [[Bønaa et al., 2006](#)]. VISP po prodělané cévní mozkové příhodě neukázala signifikantní rozdíl [[Toole et al., 2004](#)].

SU.FOL.OM3, největší studie přímo s 5-MTHF na tvrdé vaskulární koncové body, byla rovněž negativní (HR 0,90; 95 % CI 0,66–1,23) [[Galan et al., 2010](#)].

Výjimku představuje CSPPT, kde enalapril s kyselinou listovou 0,8 mg snížil riziko první cévní mozkové příhody (HR 0,79; 95 % CI 0,68–0,93) [[Huo et al., 2015](#)]. Nejpravděpodobnějším vysvětlením rozdílu oproti negativní SU.FOL.OM3 a dalším sekundárně preventivním studiím je kombinace nefortifikovaného prostředí, nižšího vstupního folátového stavu a primární prevence u čínských hypertoniků, nikoli důkaz, že stejný efekt platí i pro 5-MTHF.

Meta-analýzy a praktická interpretace

Meta-analýzy jsou v tomto směru konzistentní: benefit se týká hlavně cévní mozkové příhody, bývá spíše malý a častěji se objevuje mimo fortifikované populace.

Cochrane přehled 15 RCT neukázal přínos pro infarkt myokardu ani celkovou mortalitu, ale pro cévní mozkovou příhodu vyšel RR 0,90 (95 % CI 0,82–0,99); absolutně to odpovídá zhruba 43 vs. 51 příhodám na 1 000 osob, tedy přibližně o 8 méně na 1 000 léčených během zhruba 5 let [[Martí-Carvajal et al., 2017](#)].

Huo et al. popsali RR 0,92 (95 % CI 0,86–1,00), přičemž efekt byl výraznější bez fortifikace [[Huo et al., 2012](#)].

Nejnovější meta-analýza 21 RCT potvrdila malý průměrný benefit pro cévní mozkovou příhodu (RR 0,90; 95 % CI 0,83–0,98) [[Zhang et al., 2024](#)]. Silnější efekt se objevoval hlavně v podskupinách bez fortifikace (RR 0,83; 95 % CI 0,75–0,93) a v primární prevenci (RR 0,77; 95 % CI 0,68–0,86).

Praktický závěr zůstává střízlivý: pro infarkt myokardu a mortalitu přesvědčivý klinický přínos prokázán nebyl. Pro první cévní mozkovou příhodu existuje malý, kontextově podmíněný benefit folátových intervencí, zatímco přímá evidence pro 5-MTHF zůstává negativní nebo nedostatečná.

3.3 Neuropsychiatrie a deprese

Nejpřímější evidence pro L-methylfolát se týká augmentace SSRI u pacientů s neúplnou odpovědí. Dostupná data podporují spíše malý doplňkový efekt u části pacientů než robustní antidepressivní účinek.

V sekvenční dvojité zaslepené studii Papakostas et al. první trial (N = 148) při 7,5 mg/den následovaných 15 mg/den neukázal signifikantní rozdíl oproti placebo [[Papakostas et al., 2012](#)].

Ve druhém trialu (N = 75) při 15 mg/den byla vyšší míra odpovědi 32,3 % vs. 14,6 % (p = 0,04) a změna HDRS –5,6 vs. –3,0 bodu (p = 0,05) [[Papakostas et al., 2012](#)].

Shelton et al. popsali souhrnný efekt –2,74 bodu na HDRS-17 (95 % CI –4,99 až –0,48; p = 0,017), výraznější u pacientů s BMI ≥ 30 (–4,66; 95 % CI –7,22 až –1,98) [[Shelton et al., 2015](#)].

Souhrnné odhady vycházejí podobně. Meta-analýza specificky pro L-methylfolát ukázala RR 1,25 (95 % CI 1,08–1,46) pro kategorickou odpověď [[Maruf et al., 2022](#)].

Pro kontinuální symptomy vyšel SMD –0,38 (95 % CI –0,59 až –0,17) [[Maruf et al., 2022](#)].

Důležitá nuance je sensitivity analýza pouze pro 15mg studie.

Po vyřazení 7,5 mg větve už kategorická odpověď nebyla signifikantní (RR 1,38; 95 % CI 0,90–2,11; p = 0,14) [[Maruf et al., 2022](#)].

Kontinuální symptomové skóre ale zůstalo příznivé (SMD –0,49; 95 % CI –0,71 až –0,28) [[Maruf et al., 2022](#)].

Umbrella review napříč folátovými intervencemi vyšel rovněž ve prospěch intervence, nejde však o důkaz specifický pro methylfolát [[Gao et al., 2024](#)].

Klinická interpretace má zůstat opatrná. Průměrný rozdíl kolem 2,5 až 2,7 bodu na HDRS je na hranici nebo pod hranicí minimálně klinicky důležité změny a pozitivní signál stojí hlavně na malých studiích. Genetická asociace MTHFR 677TT s unipolární depresí (OR 1,36; 95 % CI 1,11–1,67) podporuje biologickou plausibilitu, nikoli sama o sobě léčebnou indikaci [[Gilbody et al., 2007](#)].

Nejstřízlivější formulace tedy je, že L-methylfolát 15 mg/den může u části pacientů se SSRI-rezistentní depresí přinést malý adjuvantní benefit. Tvzení o velkém nebo široce generalizovatelném antidepresivním efektu podložena nejsou.

3.4 Těhotenství a prevence defektů neurální trubice

V této oblasti je evidence silná, ale téměř výhradně se týká kyseliny listové. Pro 5-MTHF existuje biologická plausibilita a biomarkerová data, přímá klinická evidence na defekty neurální trubice ale chybí.

Historicky klíčová randomizovaná evidence i následné systematické přehledy podporují silný protektivní efekt perikoncepční suplementace kyselinou listovou na defekty neurální trubice. Cochrane přehled potvrdil RR 0,28 (95 % CI 0,15–0,52), bez přesvědčivého efektu na jiné vrozené vady [[De-Regil et al., 2015](#)].

U 5-MTHF je situace odlišná. Obeid et al. shrnují, že 5-MTHF může účinně zlepšovat folátový stav v časném těhotenství a vyhnout se cirkulující nemetabolizované kyselině listové [[Obeid et al., 2013](#)]. V malé RCT vedlo 0,6 mg/den 5-MTHF a 0,6 mg/den kyseliny listové po 16 týdnech k obdobným sérovým i erytrocytárním hladinám folátu; plazmatická nemetabolizovaná kyselina listová byla o 0,6 nmol/l vyšší s kyselinou listovou (95 % CI 0,2–1,1) [[Cochrane et al., 2024](#)]. Tato data ale nejsou důkazem ekvivalence v prevenci defektů neurální trubice.

Riziko defektů neurální trubice je vyšší u matek s genotypem MTHFR 677TT (OR 2,02; 95 % CI 1,51–2,71) [[Yan et al., 2012](#)], ale ani tato genetická asociace sama o sobě nezakládá indikaci 5-MTHF jako klinicky lepší volby. Standardem prevence defektů neurální trubice tak zůstává kyselina listová, obvykle 0,4–0,8 mg/den v běžné populaci; vyšší dávky u vysoce rizikových stavů mají být vedeny specialistou [[Viswanathan et al., 2023](#)]. 5-MTHF lze chápat jako biomarkerově plausibilní alternativu pro zlepšení folátového stavu, nikoli jako prokázaně lepší náhradu na úrovni tvrdých těhotenských outcome.

3.5 Kognice a Alzheimerova choroba

Dostupná evidence ukazuje některé pozitivní signály, ale převážně na úrovni surrogátních markerů nebo malých změn v dílčích kognitivních testech. Přesvědčivý důkaz klinicky významného kognitivního přínosu pro širší starší populaci z těchto dat neplyne.

Ve studii FACIT vedla kyselina listová 800 µg/den po 3 roky k lepší změně paměti (rozdíl Z-skóre 0,132; 95 % CI 0,032–0,233) a rychlosti zpracování informací (0,087; 95 % CI 0,016–0,158) [[Durga et al., 2007](#)]. Ve VITACOG u starších osob se sníženou kognicí byla při kombinaci kyseliny listové, vitamínu B12 a B6 nižší roční atrofie mozku: 0,76 % vs. 1,08 % ročně ($p = 0,001$) [[Smith et al., 2010](#)]. Sekundární analýza naznačila silnější efekt v regionech vulnérabilních vůči Alzheimerově chorobě, zejména u osob s vyšším homocysteinem a dostatečným omega-3 statusem [[Douaud et al., 2013](#)].

Tyto nálezy se ale v širší evidenci nepotvrzují jako robustní klinický efekt. Meta-analýza 11 studií s celkem 22 000 účastníky nenašla signifikantní účinek snižování homocysteinu vitaminy B na globální kognitivní funkci ani na jednotlivé kognitivní domény

[[Clarke et al., 2014](#)]. Velká meta-analýza kognitivních studií sice ukázala u MMSE MD 0,14 bodu (95 % CI 0,04–0,23), taková změna je však klinicky pravděpodobně zanedbatelná [[Wang et al., 2022](#)]. Samostatná RCT u Alzheimerovy choroby byla negativní [[Aisen et al., 2008](#)]; sklon ADAS-cog se nelišil.

Nejstřízlivější interpretace proto je, že folátově orientované intervence mohou zpomalit některé surrogátní markery nebo mírně ovlivnit dílčí kognitivní testy u osob s vyšším homocysteinem či časným deficitem. Přesvědčivý důkaz prevence Alzheimerovy choroby ani klinicky významného kognitivního zisku pro běžnou starší populaci ale chybí.

3.6 Onkologie

Současná randomizovaná evidence neukazuje, že by suplementace kyselinou listovou působila onkologicky protektivně. Zároveň ale nepřináší ani přesvědčivý signál významného zvýšení celkového nádorového rizika, přestože biologicky má folát v karcinogenezi dvojí roli: deficit může zhoršovat stabilitu DNA, zatímco nadbytek teoreticky může podporovat proliferaci již existujících nádorových buněk [[Vollset et al., 2013](#)].

Individuální participantní meta-analýza 13 RCT (N = 49 621) neukázala signifikantní efekt suplementace kyselinou listovou na celkovou incidenci nádorových onemocnění (RR 1,06; 95 % CI 0,99–1,13; p = 0,10) ani na orgánově specifické lokalizace během průměrného sledování 5,5 roku [[Vollset et al., 2013](#)].

Podobně Qin et al. nenašli signifikantní efekt na celkovou incidenci nádorů (RR 1,05; 95 % CI 0,99–1,11; p = 0,13) [[Qin et al., 2013](#)].

Praktická interpretace proto zůstává střízlivá: suplementace kyselinou listovou v dávkách 0,5 až 5 mg/den po dobu do přibližně 5 let neprokazuje onkologickou prevenci, ale ani nepřináší přesvědčivý signál významného zvýšení celkového nádorového rizika. To ale neznamená, že vysokodávkovaný folát je automaticky bezvýznamný v přítomnosti již existujících prekanceróz nebo nádorových ložisek; právě zde zůstává biologická dvojrole folátu důvodem k opatrnosti.

Pro methylfolát v onkologii přímá klinická evidence v zásadě chybí. Pozorovací asociace vyššího dietního příjmu folátu s nižším rizikem kolorektálního karcinomu [[Fu et al., 2023](#)] nelze bez dalšího zaměňovat za efekt suplementace a neodůvodňují onkologická tvrzení pro samotný methylfolát.

3.7 Diabetes mellitus 2. typu

Evidence zde míří především na surrogátní metabolické markery a týká se převážně kyseliny listové. Celkově naznačuje malé zlepšení některých ukazatelů inzulínové rezistence, ale bez spolehlivě prokázaného dopadu na HbA1c nebo tvrdé diabetické outcome.

Systematický přehled 18 RCT popsal snížení lačné glykemie o WMD –2,17 mg/dl (95 % CI –3,69 až –0,65) a HOMA-IR, bez signifikantního efektu na HbA1c [[Zhao et al., 2018](#)].

Meta-analýza 29 RCT potvrdila snížení inzulinu nalačno o WMD $-13,5$ pmol/l (95 % CI $-21,4$ až $-5,5$) [[Lind et al., 2019](#)].

Současně kleslo HOMA-IR o WMD $-0,57$ (95 % CI $-0,76$ až $-0,37$) [[Lind et al., 2019](#)].

Prevenci diabetu 2. typu ale tato meta-analýza nepodpořila; RR bylo 0,91 (95 % CI 0,80–1,04) [[Lind et al., 2019](#)].

Další meta-analýza ukázala podobný směr výsledků, avšak s vysokou heterogenitou a bez efektu na HbA1c [[Asbaghi et al., 2021](#)].

Souhrnně tedy jde o malé a ne zcela konzistentní metabolické změny bez spolehlivě doloženého vlivu na klinicky významné diabetické outcome. U diabetiků navíc observační data nevylučují nelineární vztah mezi velmi vysokým folátovým statusem a mortalitou, takže tvrzení „čím více folátu, tím lépe“ zde není obhajitelné [[Afrivie-Gyawu et al., 2016](#); [Xiong et al., 2022](#)]. Pro samotný methylfolát v této oblasti přesvědčivá klinická evidence chybí.

4. Dávkování a forma užívání

Dávkování podle cílového efektu

- **Korekce nízkého folátu / snížení homocysteinu:** 5-MTHF per os, 400–800 $\mu\text{g}/\text{den}$. Jde o biomarkerově funkční dávku, ale přínos na tvrdých klinických outcome nebyl prokázán [[Lamers et al., 2004](#); [Litvynski et al., 2002](#)].
- **Prekoncepční péče / těhotenství:** standardem je kyselina listová 400 $\mu\text{g}/\text{den}$; 5-MTHF se v biomarkerových studiích podával 400–600 $\mu\text{g}/\text{den}$ [[De-Regil et al., 2010](#); [Viswanathan et al., 2023](#)].
- **Rekurentní potraty:** 5-MTHF per os, 1 mg/den. Superiorita vůči kyselině listové nebyla prokázána [[Hekmatdoost et al., 2015](#)].
- **Augmentace antidepressiva:** L-methylfolate calcium, 15 mg/den. Pozitivní jednotlivý RCT signál byl popsán pro 15 mg/den; 7,5 mg/den signál neukázala a společná data jen pro 15 mg nejsou pro kategorickou odpověď zcela jednoznačná [[Papakostas et al., 2012](#); [Maruf et al., 2022](#)].
- **Krátkodobé vaskulární surrogate studie:** 5-MTHF nebo kyselina listová, 5 mg/den nebo lokální podání. Nepoužíval bych to jako základ rutinní kardiovaskulární prevence [[Willems et al., 2004](#); [Stanhewicz et al., 2015](#)].

Forma užívání

- V klinických studiích převažovaly tablety a kapsle.
- Neexistují kvalitní data, že by prášek nebo tekutá forma měly při ekvivalentní dávce vyšší klinickou účinnost.
- Důležitější je stabilita účinné 6S formy než samotná galenická forma [[Samaniego-Vaesken et al., 2024](#)].

Časování

- Časování během dne není standardizováno.
- Nebyl prokázán přínos zvláštního „nasyčovacího“ schématu.
- Většina studií používala 1 dávku denně.
- Dostupná data nepodporují klinicky významnou závislost účinku na jídle.

5. Rizika, kontraindikace a lékové interakce

Ve studiích 5-MTHF byl bezpečnostní profil obecně příznivý a v depresivních RCT byly nežádoucí účinky podobné placebo [Papakostas et al., 2012]. To ale neznamená, že vysokodávkované podávání je bez rizika v každém kontextu.

Absolutní kontraindikace

Situace	Mechanismus	Klinické riziko	Praktický postup
Prokázaná hypersenzitivita na 5-MTHF nebo pomocné látky	Imunologická reakce	Recidiva hypersenzitivní reakce	Nepodávat znovu
Další absolutní kontraindikace	Pro izolovaný 5-MTHF jsem nenašel přímou klinickou evidenci	Další absolutní kontraindikace izolovaného 5-MTHF nejsou podloženy	Posuzovat individuálně podle celkového stavu a souběžné léčby

Zvýšená opatrnost

Situace	Mechanismus	Klinické riziko	Praktický postup
Nevyšetřený nebo neléčený deficit vitamínu B12	Folát může normalizovat hematologii, zatímco neurologické postižení B12 může pokračovat	Pozdní diagnostika B12 deficitu; vyšší riziko anémie a kognitivní poruchy při vysokém folátu a nízkém B12 [Morris et al., 2007]	Před dlouhodobou vyšší dávkou zkontrolovat B12, ideálně i methylmalonát / holotranskobalamin dle kontextu
Bipolární porucha nebo anamnéza aktivity	Možná změna neurotransmise; přímá bezpečnostní data jsou minimální	Riziko aktivity, hypomanie nebo manického switch nelze vyloučit; jednotlivé případy byly popsány i v augmentačních studiích	Jen pod psychiatrickým dohledem; malý otevřený registr nestačí k bezpečnostnímu závěru [Nierenberg et al., 2017; Shelton et al., 2015]
Epilepsie nebo bipolární porucha léčená antiepileptiky / stabilizátory nálady (zejména fenytoin, lamotrigin, valproát)	Antiepileptika mohou měnit folátový status, vitamin B12 a homocystein; pro valproát jsou humánní data silnější, u lamotriginu je klinický význam méně jistý [Dinc et al., 2018; Goriipour et al., 2013; Xu et al., 2019; Navvar et al., 2014]	Nestabilita záchvatů nebo změna psychiatrické stability; u části pacientů může být vhodné zkontrolovat i sérové hladiny antiepileptika	Při vyšších dávkách folátu sledovat kliniku; u fenytoinu a podle kontextu i u lamotriginu / valproátu zvážit laboratorní monitoring; neimprovizovat megadávky

Situace	Mechanismus	Klinické riziko	Praktický postup
Nízkodávkovaný methotrexát v revmatologii	Antifolátový efekt methotrexátu	Vyšší gastrointestinální a jaterní toxicita bez folátové ochrany	Řídit se specialistickým režimem; evidence je pro kyselinu listovou nebo folinát, nikoli pro 5-MTHF [Whittle et al., 2004 ; van Ede et al., 2001]
Vysokodávkovaný / onkologický methotrexát	Zde je standardem folinátová „rescue“ strategie, ne 5-MTHF	Neřízená suplementace může narušit protokol	Jakýkoli folát jen podle onkologického protokolu

Další situace se zvýšenou opatrností

Situace	Mechanismus	Klinické riziko	Praktický postup
Trimethoprim nebo kotrimoxazol	Antifolátový mechanismus	Interakce je klinicky relevantní a závisí na indikaci	Ověřit dle SPC a léčebného protokolu; 5-MTHF není standardní řešení této interakce [Boerriqter et al., 2024]
Diabetici s velmi vysokým folátovým statutem	Observačně možný J-tvar	Není prokázána kauzalita; vysoké dávky bez indikace nejsou racionální [Afrivie-Gvawu et al., 2016 ; Xiong et al., 2022]	Vyhnout se bezdůvodným megadávkám; preferovat cílenou korekci deficitu

Tabulka lékových interakcí

Lék / skupina	Co mění hladinu methylfolátu / folátu	Jak methylfolát může ovlivnit léčivo	Časový odstup
Antiepileptika / stabilizátory nálady (fenytoin, lamotrigin, valproát)	Mohou měnit folátový status, vitamin B12 a homocystein; pro valproát jsou humánní data silnější, u lamotriginu je evidence omezenější [Dinc et al., 2018 ; Goriipour et al., 2013 ; Xu et al., 2019]	U fenytoinu je popisována i opačná interakce; u lamotriginu a valproátu bych při nasazení vyšších dávek 5-MTHF sledoval spíše klinickou stabilitu a podle kontextu i hladiny než apriorně měnil dávku [Navvar et al., 2014]	Časový odstup pravděpodobně neřeší jádro interakce; jde hlavně o metabolickou a klinicky monitorovací interakci
Methotrexát, nízkodávkovaný	Funkčně antagonizuje folátový metabolismus	Folát snižuje toxicitu methotrexátu bez zjevné ztráty účinnosti v revmatologii [van Ede et al., 2001]	U kyseliny listové se často používá odstup přibližně 24 hodin; pro 5-MTHF specificky ověřit dle SPC / protokolu
Methotrexát, vysokodávkovaný	Součástí protokolu je přesně načasovaná folinátová záchrana	5-MTHF není standardní náhrada folinátu	Výhradně dle onkologického protokolu
Trimethoprim / kotrimoxazol	Antifolátová léčba může zvyšovat funkční potřebu folátu	Neřízené podávání folátu / folinátu může zasahovat do antifolátového účinku; praktické důsledky jsou kontextové [Boerriqter et al., 2024]	Časový odstup pravděpodobně neřeší farmakodynamickou interakci

Lék / skupina	Co mění hladinu methylfolátu / folátu	Jak methylfolát může ovlivnit léčivo	Časový odstup
Metformin	Spíše snižuje vitamin B12 než folát	Nepřímé riziko, že vysoký folát zakryje hematologické známky B12 deficitu	Není nutný odstup; sledovat B12 při dlouhodobé léčbě
Levothyroxin, tetracykliny, fluorochinolony, bisfosfonáty	U izolovaného 5-MTHF nebyla nalezena přímá evidence klinicky významné chelatace	Samotný 5-MTHF pravděpodobně vstřebávání těchto léků významně nesnižuje	Rutinní odstup pro izolovaný 5-MTHF není podložen; pokud je přípravek kombinován s Ca/Fe/Mg/Zn, řídit se odstupem pro minerál, obvykle 2-4 hodiny, a ověřit dle SPC

6. Limity současné evidence

Hlavním limitem současné evidence je **indirektnost**. Tvrdé outcome pro samotný methylfolát téměř chybějí a většina velkých RCT používá kyselinu listovou nebo směsi vitamínů B, takže jakýkoli závěr o „methylfolátu a dlouhověkosti“ zůstává omezený. V kardiovaskulární oblasti je sice kvalita evidence pro mortalitu a infarkt vysoká, ale závěr je převážně nulový; pozitivní signál pro cévní mozkovou příhodu je navíc kontextově omezený na nefortifikované, nízkofolátové populace [[Martí-Carvajal et al., 2017](#); [Zhang et al., 2024](#)].

Dalším problémem je vysoká nekonzistence surrogate outcome. U endotelové funkce dosahuje heterogenita $I^2 = 90.0\%$ [[Zamani et al., 2023](#)], u glykemie nalačno $I^2 = 81.5\%$ a Eggerův test navíc naznačil small-study effect, $p = 0.028$ [[Asbaghi et al., 2021](#)]. To oslabuje interpretaci i tam, kde metaanalýzy vycházejí statisticky příznivě.

V depresi je počet studií malý a významná část signálu pochází z post hoc a biomarkerově stratifikovaných analýz. Risk of bias je vyšší kvůli malým souborům, selekci neúplných respondentů a slabé přesnosti odhadů [[Papakostas et al., 2014](#); [Altaf et al., 2021](#)]. V kognici je situace ještě méně přesvědčivá: statisticky signifikantní změna MMSE je hluboko pod minimálně důležitým rozdílem, takže klinická relevance zůstává nízká i tam, kde p-hodnota vychází příznivě [[Wang et al., 2022](#)].

V těhotenství jsou data pro 5-MTHF téměř výhradně biomarkerová. Máme dobré důkazy, že dosahuje podobného folátového stavu jako kyselina listová a vede k nižší expozici nemetabolizované kyselině listové, ale chybějí přímé RCT s defekty neurální trubice jako endpointem [[Cochrane et al., 2024](#); [Samaniego-Vaesken et al., 2024](#)]. Observační data o mortalitě jsou navíc konfliktní a pravděpodobně silně zatížena reverse causation, kvalitou stravy, fortifikací a metabolickým fenotypem, zejména u diabetu [[Peng et al., 2016](#); [Zhao et al., 2024](#); [Afrivie-Gyawu et al., 2016](#); [Xiong et al., 2022](#)].

Totéž platí pro novější vrstvu kolem healthspan a biomarkerů biologického stárnutí. Observační NHANES data s PhenoAgeAccel jsou zajímavá a metodicky korektní jako hypotézotvorný signál, ale kvůli cross-sectional designu neprokazují, že suplementace methylfolátem zpomaluje stárnutí nebo prodlužuje život [[Wang et al., 2025](#)].

Prakticky to znamená, že současná evidence lépe podporuje opatrné závěry o folátovém stavu, vybraných surrogate outcome a případně biomarkerech biologického stárnutí než o tvrdých klinických přínosech methylfolátu samotného. Budoucí výzkum by měl testovat izolovaný 5-MTHF proti kyselině listové v jasně definovaných rizikových skupinách, s tvrdými endpointy a se stratifikací podle výchozího folátového stavu, fortifikace a genotypu MTHFR.

7. Závěr a praktická doporučení

Nejsilněji podložený praktický přínos v této oblasti je prevence defektů neurální trubice při perikoncepční suplementaci kyselinou listovou. Dalším podloženým přínosem je malý pokles rizika cévní mozkové příhody. Tento efekt se ale opírá hlavně o kyselinu listovou, ne o přímý důkaz pro samotný 5-MTHF, a absolutní přínos je spíše malý.

Naopak kvalitní důkazy neukazují, že by snižování homocysteinu vitaminy skupiny B s folátem prodlužovalo život, snižovalo kardiovaskulární úmrtnost nebo předcházelo infarktu myokardu. Přesvědčivý přínos se neukázal ani pro celkový výskyt nádorů, zachování globálních kognitivních funkcí ve stáří ani pro glykovaný hemoglobin.

U dalších oblastí je evidence slabší a nejistější. Folát jako přídavná léčba deprese může vést k mírnému zlepšení symptomů, ale průměrný efekt bývá klinicky spíše malý. Podobně se objevují příznivé signály u endoteliální funkce, HOMA-IR, inzulinu nalačno, zpomalení atrofie mozku nebo MMSE, jde však hlavně o surrogátní, heterogenní nebo klinicky marginální výsledky, někdy omezené na vybrané skupiny s vyšším homocysteinem.

Pro samotný 5-MTHF chybí přímý randomizovaný důkaz prevence defektů neurální trubice a proti kyselině listové se neukázal jasný rozdíl v riziku potratu. Signál z observačních dat o vztahu folátového stavu k biomarkerům biologického stárnutí je zatím jen hypotézotvorný a nelze z něj vyvozovat, že suplementace 5-MTHF zpomaluje stárnutí nebo prodlužuje život.

V praxi je proto rozumné uvažovat methylfolát hlavně jako cílenou formu folátu pro korekci nízkého folátu nebo vyššího homocysteinu a případně jako jednu z možností doplnění antidepressivní léčby, ne jako univerzální suplement pro dlouhověkost, prevenci rakoviny, demence nebo „řešení MTHFR“.

V těhotenství zůstává standardem kyselina listová a před vyššími dávkami je vhodné vyloučit deficit vitamínu B12 a zkontrolovat souběžnou léčbu, zejména antiepileptika, methotrexát a trimethoprim-sulfamethoxazol.

8. GRADE hodnocení

A - Silná evidence
B - Střední evidence
C - Omezená evidence
D - Slabá evidence

Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů
Dlouhověkost				
Celková úmrtnost při snižování homocysteinu vitaminy skupiny B Zdroje: [28]	A	Neutrální	Relativní riziko (RR) 1.01 (0.96-1.06), $i^2 = 0\%$	11 Randomizované kontrolované studie, n = 44 817
Biologické stárnutí / PhenoAgeAccel (observační asociace folátového stavu) Zdroje: [21]	D	Nelineární asociace	Vztah ve tvaru U; pod 732,9 ng/ml erytrocytárního folátu $\beta -0,0027$, nad touto hranicí $\beta 0,0058$	1 Cross-sectional studie NHANES, n = 8 944
Kardiovaskulární zdraví				
Riziko infarktu myokardu (suplementace vitaminy skupiny B včetně folátu) Zdroje: [28]	A	Bez efektu	Relativní riziko (RR) blízko 1,0 napříč studii; žádný signifikantní přínos	15 Randomizované kontrolované studie, n = 71 422 (cochrane)
Riziko cévní mozkové příhody (všechny formy, suplementace kyselinou listovou) Zdroje: [26] [27] [28] [30] [61] [62]	B	Příznivý	Relativní riziko (RR) 0,90 (0,83-0,98); přibližně o 8 méně příhod na 1 000 osob během ~5 let	21 Randomizované kontrolované studie, n = 115 559 (meta-analýza)
Asociace genotypu MTHFR 677TT se zvýšeným rizikem ischemické choroby srdeční Zdroje: [63]	C	Nepříznivá asociace	Poměr šancí (OR) 1,16 (1,05-1,28); malý efekt	40 Observačních studií, n = 23 920 (meta-analýza)
Endotelově závislá vazodilatace Zdroje: [14] [15] [57]	C	Příznivý (surrogátní marker)	Vážený průměrný rozdíl (WMD) 2.59 % FMD (1.51-3.67), $i^2 = 90.0\%$; surrogátní marker	21 Randomizované kontrolované studie, n = 2 025
Celková kardiovaskulární mortalita (suplementace vitaminy skupiny B) Zdroje: [23] [24] [28]	A	Bez efektu	Hazard ratio (HR)/relativní riziko (RR) nesignifikantní napříč všemi velkými randomizovanými kontrolovanými studii	15 Randomizované kontrolované studie, n = 71 422 (cochrane)
Duševní zdraví				
Depresivní symptomy - folát obecně jako přídavná léčba (všechny formy) Zdroje: [8] [32] [33] [34] [58]	C	Příznivý	Standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) -0,42 (-0,57 až -0,27); statisticky příznivé, ale klinicky spíše marginální	Meta-analýza meta-analýz (3 meta-analýzy)

Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů
Reprodukční zdraví				
Asociace mateřského genotypu MTHFR 677TT s rizikem defektů neurální trubice u potomků Zdroje: [37]	C	Nepříznivá asociace	Poměr šancí (OR) 2,02 (1,51–2,71)	25 Studií, n = 5 999 (meta-analýza)
Prevence defektů neurální trubice (perikoncepční kyselina listová) Zdroje: [35]	A	Příznivý	Relativní riziko (RR) 0,28 (0,15–0,52); snížení rizika o 72 %	5 Randomizované kontrolované studie, n = 6 105 (cochrane)
Prevence defektů neurální trubice (5-MTHF) Zdroje: [36]	D	Neprokázáno	Chybí přímá randomizovaná kontrolovaná studie s 5-MTHF a tvrdým endpointem defektů neurální trubice	Žádné přímé randomizované kontrolované studie
Snížení rizika potratu při 5-MTHF oproti kyselině listové Zdroje: [7]	C	Neutrální	Studie uvádí nesignifikantní rozdíl v míře potratu	1 Randomizované kontrolované studie, n = 220
Kognice a neurologie				
Globální kognitivní funkce u starších osob (snížování homocysteinu vitaminy skupiny b) Zdroje: [41]	B	Bez klinicky významného efektu	Žádný signifikantní efekt na kognitivní domény v meta-analýze	11 Randomizované kontrolované studie, n = 22 000 (meta-analýza)
Zpomalení atrofie mozku u mírné kognitivní poruchy Zdroje: [20] [40]	C	Příznivý	Atrofie 0,76 % vs. 1,08 %/rok; efekt hlavně při vyšším homocysteinu	1 Randomizovaná kontrolovaná studie, n = 271
MMSE Zdroje: [42]	C	Příznivý (klinicky marginální)	Průměrný rozdíl (MD) 0,14 bodu (0,04–0,23); statisticky příznivé, ale klinicky marginální	25 Randomizované kontrolované studie, n = 6 155
Onkologie				
Celková incidence nádorových onemocnění (suplementace kyselinou listovou) Zdroje: [44] [45] [64]	A	Bez efektu	Relativní riziko (RR) 1,06 (0,99–1,13); nesignifikantní	13 Randomizované kontrolované studie, n = 49 621 (meta-analýza individuálních dat)
Diabetes				
Inzulínová rezistence - index HOMA-IR (suplementace folátem) Zdroje: [17]	C	Příznivý (surrogátní marker)	Vážený průměrný rozdíl (WMD) –0,57 (–0,76 až –0,37); surrogátní marker s nejistou klinickou relevancí	29 Randomizované kontrolované studie, n = 22 250 (meta-analýza)
Glykovaný hemoglobin (dlouhodobý krevní cukr) Zdroje: [18] [47]	B	Bez efektu	Nesignifikantní napříč meta-analýzami	2 Meta-analýzy randomizované kontrolované studie
Inzulín nalačno Zdroje: [17] [18]	C	Příznivý	Vážený průměrný rozdíl (WMD) –13,5 pmol/l (–21,4 až –5,5); surrogátní outcome	29 Randomizované kontrolované studie, n = 22 250

9. Použitá literatura

- [1] Samaniego-Vaesken ML, et al. Supplementation with Folic Acid or 5-Methyltetrahydrofolate and Prevention of Neural Tube Defects: An Evidence-Based Narrative Review. *Nutrients*. 2024. PMID 39339754. DOI 10.3390/nu16183154.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39339754/>
- [2] Holmes MV, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet* (London, England). 2011. PMID 21803414. DOI 10.1016/s0140-6736(11)60872-6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21803414/>
- [3] Whittle SL, et al. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* (Oxford, England). 2004. PMID 14963199. DOI 10.1093/rheumatology/keh088.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14963199/>
- [4] Lamers Y, et al. Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women. *The American journal of clinical nutrition*. 2004. PMID 14985224. DOI 10.1093/ajcn/79.3.473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14985224/>
- [5] Cochrane KM, et al. Supplementation with (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid appears as effective as folic acid in maintaining maternal folate status while reducing unmetabolised folic acid in maternal plasma: a randomised trial of pregnant women in Canada. *The British journal of nutrition*. 2024. PMID 37649241. DOI 10.1017/s0007114523001733.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37649241/>
- [6] Houghton LA, et al. [6S]-5-Methyltetrahydrofolate is at least as effective as folic acid in preventing a decline in blood folate concentrations during lactation. *The American journal of clinical nutrition*. 2006. PMID 16600937. DOI 10.1093/ajcn/83.4.842.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600937/>
- [7] Hekmatdoost A, et al. Methyltetrahydrofolate vs Folic Acid Supplementation in Idiopathic Recurrent Miscarriage with Respect to Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphisms: A Randomized Controlled Trial. *PloS one*. 2015. PMID 26630680. DOI 10.1371/journal.pone.0143569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26630680/>
- [8] Papakostas GI, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *The American journal of psychiatry*. 2012. PMID 23212058. DOI 10.1176/appi.ajp.2012.11071114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23212058/>
- [9] Willems FF, et al. Pharmacokinetic study on the utilisation of 5-methyltetrahydrofolate and folic acid in patients with coronary artery disease. *British journal of pharmacology*. 2004. PMID 14769778. DOI 10.1038/sj.bjp.0705446.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14769778/>
- [10] Stanhewicz AE, et al. Folic acid supplementation improves microvascular function in older adults through nitric oxide-dependent mechanisms. *Clinical science* (London, England : 1979). 2015. PMID 25748442. DOI 10.1042/cs20140821.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25748442/>
- [11] Pentieva K, et al. The short-term bioavailabilities of [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid are equivalent in men. *The Journal of nutrition*. 2004. PMID 14988450. DOI 10.1093/jn/134.3.580.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14988450/>
- [12] Cochrane KM, et al. Human milk unmetabolized folic acid is increased following supplementation with synthetic folic acid as compared to (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid. *Scientific reports*. 2023. PMID 37438496. DOI 10.1038/s41598-023-38224-4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37438496/>
- [13] Litynski P, et al. Effect of low doses of 5-methyltetrahydrofolate and folic acid on plasma homocysteine in healthy subjects with or without the 677C-->T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *European journal of clinical investigation*. 2002. PMID 12486865. DOI 10.1046/j.1365-2362.2002.01055.x.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12486865/>
- [14] Doshi SN, et al. Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001. PMID 11451751. DOI 10.1161/hq0701.092000.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11451751/>

- [15] Antoniadis C, et al. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*. 2006. PMID 16940192. DOI 10.1161/circulationaha.106.612325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16940192/>
- [16] Mokgalaboni K, et al. Folic acid supplementation on inflammation and homocysteine in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition & diabetes*. 2024. PMID 38649347. DOI 10.1038/s41387-024-00282-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38649347/>
- [17] Lind MV, et al. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2019. PMID 30615110. DOI 10.1093/ajcn/nqy234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30615110/>
- [18] Asbaghi O, et al. Folic Acid Supplementation Improves Glycemic Control for Diabetes Prevention and Management: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021. PMID 34371867. DOI 10.3390/nu13072355. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371867/>
- [19] Papakostas GI, et al. Effect of adjunctive L-methylfolate 15 mg among inadequate responders to SSRIs in depressed patients who were stratified by biomarker levels and genotype: results from a randomized clinical trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2014. PMID 24813065. DOI 10.4088/jcp.13m08947. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813065/>
- [20] Smith AD, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS one*. 2010. PMID 20838622. DOI 10.1371/journal.pone.0012244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838622/>
- [21] Wang JN, et al. Association between red blood cell folate and accelerated aging in American adults: a cross-sectional study from the national health and nutrition examination survey. *Frontiers in nutrition*. 2025. PMID 40612295. DOI 10.3389/fnut.2025.1504441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40612295/>
- [22] Yuan S, et al. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC medicine*. 2021. PMID 33888102. DOI 10.1186/s12916-021-01977-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888102/>
- [23] Lonn E, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *The New England journal of medicine*. 2006. PMID 16531613. DOI 10.1056/nejmoa060900. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531613/>
- [24] Bønaa KH, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2006. PMID 16531614. DOI 10.1056/nejmoa055227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531614/>
- [25] Toole JF, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004. PMID 14762035. DOI 10.1001/jama.291.5.565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14762035/>
- [26] Galan P, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010. PMID 21115589. DOI 10.1136/bmj.c6273. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115589/>
- [27] Huo Y, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015. PMID 25771069. DOI 10.1001/jama.2015.2274. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771069/>
- [28] Martí-Carvajal AJ, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. PMID 28816346. DOI 10.1002/14651858.cd006612.pub5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816346/>
- [29] Huo Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2012. PMID 22607506. DOI 10.1111/j.1742-1241.2012.02929.x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22607506/>

- [30] Zhang N, et al. Folic acid supplementation for stroke prevention: A systematic review and meta-analysis of 21 randomized clinical trials worldwide. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2024. PMID 38824900. DOI 10.1016/j.clnu.2024.05.034.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38824900/>
- [31] Shelton RC, et al. Association of obesity and inflammatory marker levels on treatment outcome: results from a double-blind, randomized study of adjunctive L-methylfolate calcium in patients with MDD who are inadequate responders to SSRIs. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015. PMID 26613389. DOI 10.4088/jcp.14m09587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26613389/>
- [32] Maruf AA, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of L-Methylfolate Augmentation in Depressive Disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2022. PMID 34794190. DOI 10.1055/a-1681-2047.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34794190/>
- [33] Gao S, et al. Folate supplementation as a beneficial add-on treatment in relieving depressive symptoms: A meta-analysis of meta-analyses. *Food science & nutrition*. 2024. PMID 38873435. DOI 10.1002/fsn3.4073.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38873435/>
- [34] Gilbody S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *American journal of epidemiology*. 2007. PMID 17074966. DOI 10.1093/aje/kwj347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17074966/>
- [35] De-Regil LM, et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015. PMID 26662928. DOI 10.1002/14651858.cd007950.pub3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662928/>
- [36] Obeid R, et al. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? *Journal of perinatal medicine*. 2013. PMID 23482308. DOI 10.1515/jpm-2012-0256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23482308/>
- [37] Yan L, et al. Association of the maternal MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects in offsprings: evidence from 25 case-control studies. *PloS one*. 2012. PMID 23056169. DOI 10.1371/journal.pone.0041689.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23056169/>
- [38] Viswanathan M, et al. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2023. PMID 37526714. DOI 10.1001/jama.2023.9864.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37526714/>
- [39] Durga J, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007. PMID 17240287. DOI 10.1016/s0140-6736(07)60109-3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17240287/>
- [40] Douaud G, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013. PMID 23690582. DOI 10.1073/pnas.1301816110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690582/>
- [41] Clarke R, et al. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *The American journal of clinical nutrition*. 2014. PMID 24965307. DOI 10.3945/ajcn.113.076349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24965307/>
- [42] Wang Z, et al. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2022. PMID 34432056. DOI 10.1093/nutrit/nuab057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432056/>
- [43] Aisen PS, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008. PMID 18854539. DOI 10.1001/jama.300.15.1774.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854539/>
- [44] Vollset SE, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet (London, England)*. 2013. PMID 23352552. DOI 10.1016/s0140-6736(12)62001-7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352552/>

- [45] Qin X, et al. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cancer*. 2013. PMID 23338728. DOI 10.1002/ijc.28038.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23338728/>
- [46] Fu H, et al. Folate intake and risk of colorectal cancer: a systematic review and up-to-date meta-analysis of prospective studies. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2023. PMID 35579178. DOI 10.1097/cej.0000000000000744.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35579178/>
- [47] Zhao JV, et al. The effects of folate supplementation on glucose metabolism and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of epidemiology*. 2018. PMID 29501221. DOI 10.1016/j.annepidem.2018.02.001.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501221/>
- [48] Afriyie-Gyawu E, et al. Serum folate levels and fatality among diabetic adults: A 15-y follow-up study of a national cohort. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 2016. PMID 26746677. DOI 10.1016/j.nut.2015.10.021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26746677/>
- [49] Xiong H, et al. Folate Status and Mortality in US Adults With Diabetes: A Nationally Representative Cohort Study. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022. PMID 35548409. DOI 10.3389/fcvm.2022.802247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35548409/>
- [50] De-Regil LM, et al. Effects and safety of periconceptual folate supplementation for preventing birth defects. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010. PMID 20927767. DOI 10.1002/14651858.cd007950.pub2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927767/>
- [51] Morris MS, et al. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *The American journal of clinical nutrition*. 2007. PMID 17209196. DOI 10.1093/ajcn/85.1.193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17209196/>
- [52] Nierenberg AA, et al. L-Methylfolate For Bipolar I depressive episodes: An open trial proof-of-concept registry. *Journal of affective disorders*. 2017. PMID 27794238. DOI 10.1016/j.jad.2016.09.053.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27794238/>
- [53] Xu Y, et al. Effects of phenytoin on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folate in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant article). *Medicine*. 2019. PMID 30896627. DOI 10.1097/md.00000000000014844.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896627/>
- [54] Nayyar AS, et al. Phenytoin, folic acid and gingival enlargement: Breaking myths. *Contemporary clinical dentistry*. 2014. PMID 24808697. DOI 10.4103/0976-237x.128666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24808697/>
- [55] van Ede AE, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2001. PMID 11465701. DOI 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1515::aid-art273>3.0.co;2-7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11465701/>
- [56] Boerrigter E, et al. In depth: The drug interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and folic acid/folinic acid. *British journal of clinical pharmacology*. 2024. PMID 38880972. DOI 10.1111/bcp.16149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38880972/>
- [57] Zamani M, et al. The effects of folic acid supplementation on endothelial function in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition journal*. 2023. PMID 36829207. DOI 10.1186/s12937-023-00843-y.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36829207/>
- [58] Altaf R, et al. Folate as adjunct therapy to SSRI/SNRI for major depressive disorder: Systematic review & meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*. 2021. PMID 34450256. DOI 10.1016/j.ctim.2021.102770.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34450256/>
- [59] Peng Y, et al. Serum folate concentrations and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: A cohort study based on 1999-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *International journal of cardiology*. 2016. PMID 27323339. DOI 10.1016/j.ijcard.2016.06.024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27323339/>

- [60] Zhao Q, et al. Association between serum folate concentrations and all-cause mortality in U.S. adults: a cohort study based on National Health and Nutrition Examination Survey III. *Frontiers in nutrition*. 2024. PMID 39055385. DOI 10.3389/fnut.2024.1408023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39055385/>
- [61] Li Y, et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2016. PMID 27528407. DOI 10.1161/jaha.116.003768.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528407/>
- [62] Yang J, et al. Folic acid for the primary prevention of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in nutrition*. 2024. PMID 39155933. DOI 10.3389/fnut.2024.1288417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39155933/>
- [63] Klerk M, et al. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2002. PMID 12387655. DOI 10.1001/jama.288.16.2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12387655/>
- [64] Qin X, et al. Effect of folic acid supplementation on cancer risk among adults with hypertension in China: A randomized clinical trial. *International journal of cancer*. 2017. PMID 26991917. DOI 10.1002/ijc.30094.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991917/>
- [65] Dinç D, et al. [The use of anticonvulsants and the levels of folate, vitamin B12 and homocysteine]. *Tijdschrift voor psychiatrie*. 2018. PMID 29341053.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341053/>
- [66] Gorjipour F, et al. Serum level of homocysteine, folate and vitamin-B12 in epileptic patients under carbamazepine and sodium valproate treatment: a systematic review and meta-analysis. *Iranian Red Crescent medical journal*. 2013. PMID 23984007. DOI 10.5812/ircmj.9690.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23984007/>

Dokument vygenerován automaticky na základě analýzy vědecké literatury. Verze 1.02 | 2026-04-22 | Deep Research | claude-opus-4.7 + codex (deep-research)