

VITAMIN B9 A JEHO FORMY

a jejich vliv na dlouhověkost
a riziko civilizačních onemocnění

Komplexní přehled evidence • Meta-analýzy, kohorty & RCT

Verze 1.08 | 2026-04-25 | Deep Research

KLÍČOVÁ TÉMATA

Folát

Kyselina listová

Methylfolát

5-MTHF

Vitamin B9

MTHFR

Homocystein

Komplexní přehled evidence o vitaminu B9, jeho formách, jejich vztahu k biomarkerům biologického stárnutí a jejich roli u vybraných zdravotních rizik. Přehled vychází z 80 recenzovaných odborných zdrojů, včetně meta-analýz a RCT studií.

Obsah

1. Přehled forem a bioaktivních látek
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 forem a bioaktivních látek

Folát je souhrnné označení pro skupinu tetrahydrofolátových derivátů vitamínu B9. Z hlediska klinické evidence je zásadní odlišovat přirozené potravinové foláty, syntetickou kyselinu listovou, methylfolát (L-5-MTHF) a folinát. Většina tvrdých humánních dat o klinických výsledcích pro prevenci defektů neurální trubice pochází primárně z kyseliny listové. Důkaz pro mírné snížení rizika cévní mozkové příhody se týká hlavně folát-obstahujících režimů snižujících homocystein a zejména kyseliny listové v nefortifikovaných populacích, nikoli „folátu obecně“ ani samotného methylfolátu jako automatického třídového efektu [[De-Regil et al., 2015](#); [Martí-Carvajal et al., 2017](#); [Li et al., 2016](#); [Samaniego-Vaesken et al., 2024](#)].

V oběhu dominuje 5-methyltetrahydrofolát (5-MTHF), tedy biologicky aktivní redukováná forma. Kyselina listová je oxidovaný pteroylmonoglutamát a folinát je 5-formyl-tetrahydrofolát využívaný hlavně v kontextu antifolátové léčby. 5-MTHF obchází část redukční a konverzní cesty, a proto je biologicky plausibilní jako cílená forma folátu při nízkém folátu, vyšším homocysteinu nebo u části osob s polymorfismy genu MTHFR, zejména C677T; menší mechanistický význam může mít i A1298C. Tato plausibilita ale sama o sobě nedokazuje lepší tvrdé klinické výsledky oproti kyselině listové [[Holmes et al., 2011](#); [Samaniego-Vaesken et al., 2024](#)].

Farmakokineticky může 5-MTHF po jednorázové dávce dosahovat vyšší plazmatické expozice a nižší koncentrace nemetabolizované kyseliny listové (UMFA) než kyselina listová [[Prinz-Langenohl et al., 2009](#); [Cochrane et al., 2024](#)]. Nižší expozice UMFA je biologicky zajímavá, ale její klinický význam zůstává nejistý: UMFA je po kyselině listové běžně měřitelná a jedna studie s 5 mg kyseliny listové denně popsala nižší cytotoxicitu NK buněk, nejde však o důkaz lepších dlouhodobých klinických výsledků pro 5-MTHF [[Pfeiffer et al., 2015](#); [Obeid et al., 2016](#); [Paniz et al., 2017](#)].

Forma	Co to je	Kde jsou nejlepší data	Praktický význam
Kyselina listová	Oxidovaná syntetická forma vitamínu B9	Prevence defektů neurální trubice, snížení homocysteinu, mírný pokles rizika cévní mozkové příhody	Standardní a nejlépe prostudovaná forma pro tvrdé klinické výsledky
L-5-MTHF / methylfolát	Aktivní redukováná methylovaná forma	Folátový status, homocystein, malý doplňkový efekt u části pacientů s depresí	Cílená suplementace při nízkém folátu, vyšším homocysteinu nebo při úvaze o augmentaci léčby deprese
Folinát	5-formyl-tetrahydrofolát	Hlavně kontext methotrexátu	Není to „lepší běžný folát“, ale specifická léková forma
Potravinové foláty	Přirozené polyglutamátové formy v jídle	Nutriční epidemiologie a folátový status	Důležité pro stravu, ale ne náhrada klinických dat pro suplementaci

Pro celou oblast proto platí jednoduché pravidlo: co je prokázáno pro kyselinu listovou, neplatí automaticky pro methylfolát; co je biologicky elegantní u 5-MTHF, neznamená automaticky lepší dlouhodobý klinický výsledek.

2. Molekulární mechanismy účinku

Folát i methylfolát působí primárně jako kofaktory jedouhlíkového metabolismu. Nejlépe podložený biologický efekt je remethylace homocysteinu na methionin a tím i ovlivnění methioninového cyklu, tvorby S-adenosylmethioninu, nukleotidové syntézy a methylace [Danchin et al., 2020; Steele et al., 2020].

Mechanismus	Co je u člověka podloženo	Kritická interpretace
Homocystein a jedouhlíkový metabolismus	Kyselina listová i 5-MTHF spolehlivě zvyšují folátový status a snižují homocystein [Lamers et al., 2004; Litvynski et al., 2002]	Jde o nejlépe doložený přímý efekt; homocystein je ale laboratorní ukazatel, ne sám o sobě klinický cíl
Endotel a oxid dusnatý	Krátkodobé studie ukazují zlepšení endoteliální vazodilatace a nižší oxidativní stres [Doshi et al., 2001; Antoniadis et al., 2006; Stanhewicz et al., 2015]	Mechanisticky přesvědčivé, ale stále jde o zástupný ukazatel
Neuropsychiatrie	Plausibilita přes methylaci a monoaminy; klinický signál hlavně u augmentace SSRI/SNRI [Papakostas et al., 2014]	Biologie je rozumná, ale klinický efekt je malý a selektivní
Metabolické markery	Meta-analýzy ukazují malé změny HOMA-IR, inzulinu nalačno a glykemie nalačno [Lind et al., 2019; Asbaghi et al., 2021]	Spíše statisticky zajímavé než klinicky přesvědčivé
Biologické stárnutí	Observační NHANES data naznačují vztah folátového stavu k PhenoAgeAccel [Wang et al., 2025]	Biomarkerový signál, ne důkaz prodloužení života ani skutečného healthspanu

Pro dráhy Nrf2/Keap1, PI3K/Akt nebo AMPK chybí robustní humánní klinická evidence specificky pro methylfolát. Tvrzení o „anti-aging“ nebo systémovém protizánětlivém efektu proto musí zůstat zdrženlivá.

3. Evidence podle zdravotní oblasti

Rozsah a kvalita evidence se mezi indikacemi výrazně liší. Nejsilnější klinická data patří kyselině listové; pro samotný L-methylfolát jsou tvrdé klinické koncové body podloženy podstatně méně a častěji stojíme jen na biomarkerech, malých studiích nebo na biologické plausibilitě.

3.1 Folátový status a homocystein

Nejpřímější a nejlépe prokázané účinky folátových intervencí jsou zvýšení folátového statusu a snížení homocysteinu. V randomizované 13týdenní studii u osob se střední hyperhomocysteinemií byly folát-bohatá dieta, 5-MTHF i kyselina listová lepší než placebo; pokles homocysteinu byl přibližně 19–22 % podle formy intervence [Zappacosta et al., 2013]. Studie PFAT-Hcy dále ukázala, že biomarkerový efekt narůstá přibližně do 1,2 mg/den a poté se křivka zplošťuje [Huang et al., 2024].

U žen v prekoncepčním věku vedlo 800 µg/den ke zkrácení času k dosažení erytrocytárního folátu nad 906 nmol/l přibližně na 4 týdny [Brämswig et al., 2009]. U methylfolátu ukázaly biomarkerové studie alespoň srovnatelnou schopnost zvýšit sérový a erytrocytární folát; některé práce naznačují výhodnější plazmatickou expozici a menší přítomnost

nemetabolizované kyseliny listové [[Lamers et al., 2004](#); [Prinz-Langenohl et al., 2009](#); [Cochrane et al., 2024](#)].

Právě zde je největší přímý smysl methylfolátu: jako aktivní formy pro korekci nízkého folátu nebo vyššího homocysteinu. Je ale nutné oddělit tuto biochemickou jistotu od tvrzení o tvrdých klinických výsledcích.

3.2 Těhotenství a prevence defektů neurální trubice

Nejsilnější klinický přínos celé oblasti patří kyselině listové v prevenci defektů neurální trubice. Kauzální základ tvoří dvě historicky klíčové randomizované studie. MRC Vitamin Study u žen s vysokým rizikem rekurence ukázala 72 % ochranný efekt kyseliny listové (RR 0,28; 95 % CI 0,12-0,71) [[MRC Vitamin Study Research Group et al., 1991](#)]. Czeizel a Dudas následně v prevenci první události popsali 6 případů defektů neurální trubice v kontrolní skupině a žádný případ ve skupině s perikoncepčním multivitaminem obsahujícím 0,8 mg kyseliny listové [[Czeizel et al., 1992](#)].

Cochrane přehled tyto a další studie syntetizuje a v hlavní analýze uvádí snížení rizika přibližně o 69 % (RR 0,31; 95 % CI 0,17-0,58) [[De-Regil et al., 2015](#)]. Historická komunitní data z Číny rovněž ukázala silný ochranný efekt [[Berry et al., 1999](#)]. Praktický standard proto zůstává 0,4-0,8 mg kyseliny listové denně zahájené ještě před početím. Vyšší dávky u vysoce rizikových těhotenství patří pod odborné vedení [[US Preventive Services Task Force et al., 2023](#); [Wilson et al., 2022](#)].

U vrozených srdečních vad je evidence slabší než u defektů neurální trubice. Observační meta-analýzy naznačují možný protektivní vztah mezi perikoncepční suplementací kyselinou listovou a některými vrozenými srdečními vadami, ale heterogenita je vysoká a kauzalita není jistá [[Wondemagegn et al., 2022](#); [Cheng et al., 2022](#)].

Současně není důvod zvyšovat dávku nad standard bez jasné indikace. Systematický review z roku 2025 popisuje převážně observační a heterogenní signály, že dlouhodobý perikoncepční příjem nebo dávky ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{den}$ mohou souviset s vyšším rizikem gestačního diabetu, zvláště při nízkém vitaminu B12 [[Gómez-Cabrera et al., 2025](#)]. Tento signál nemění standardní doporučení kyseliny listové, ale podporuje opatrnost u vyšších dávek bez jasné indikace.

Pro methylfolát je situace jiná. Biomarkerové studie v těhotenství ukazují obdobné zvýšení sérového a erytrocytárního folátu jako u kyseliny listové; nová 24týdenní randomizovaná studie s prenatálním multivitaminem s 6S-5-MTHF zároveň popsala nižší expozici nemetabolizované kyselině listové u matky a placenty [[Cochrane et al., 2024](#); [Draicchio et al., 2026](#)]. Stále však nejde o studii sledující defekty neurální trubice jako klinický výsledek. Proto není metodicky správné tvrdit, že methylfolát má pro prevenci defektů neurální trubice stejnou úroveň důkazu jako kyselina listová.

U části lidí s variantami genu MTHFR, zejména C677T, má methylfolát biologickou a farmakokinetickou logiku, protože obchází část redukční a konverzní cesty. To ale stále není důkaz obecně lepšího klinického výsledku oproti kyselině listové

[[Prinz-Langenohl et al., 2009](#); [Lamers et al., 2004](#); [Holmes et al., 2011](#)].

3.3 Kardiovaskulární a cerebrovaskulární zdraví

Celkový obraz je převážně negativní pro infarkt myokardu, kardiovaskulární mortalitu a široké kompozitní výsledky; selektivní benefit se týká hlavně cévní mozkové příhody. Cochrane přehled 15 RCT neukázal přínos pro infarkt myokardu ani celkovou mortalitu. Pro cévní mozkovou příhodu vyšel RR 0,90 (95 % CI 0,82–0,99), zhruba 43 vs. 51 příhod na 1 000 osob, tedy asi o 8 méně na 1 000 léčených během ~5 let [[Martí-Carvajal et al., 2017](#)].

Velké negativní RCT u vysoce rizikových osob a pacientů po infarktu tento neutrální obraz pro infarkt, velké vaskulární příhody a mortalitu posilují: SEARCH po infarktu nenašel benefit navzdory 28 % poklesu homocysteinu a WAFACS u vysoce rizikových žen také neprokázala snížení velkých kardiovaskulárních příhod [[Armitage et al., 2010](#); [Albert et al., 2008](#)]. Meta-analýza 30 RCT naopak podporuje malý efekt na cévní mozkovou příhodu (RR 0,90; 95 % CI 0,84–0,96), nikoli na ischemickou chorobu srdeční (RR 1,04; 95 % CI 0,99–1,09) [[Li et al., 2016](#)].

CSPT u čínských hypertoniků bez plošné fortifikace ukázala silnější efekt na první cévní mozkovou příhodu (HR 0,79; 95 % CI 0,68–0,93) [[Huo et al., 2015](#)]. Novější meta-analýza 21 RCT potvrdila malý, ale reálný efekt pro cévní mozkovou příhodu (RR 0,90; 95 % CI 0,83–0,98), silnější mimo fortifikované populace a v primární prevenci [[Zhang et al., 2024](#)]. Velké trialy HOPE-2, NORVIT a VITATOPS zároveň neprokázaly přesvědčivé snížení hlavních vaskulárních outcome ani mortality, takže cévní benefit je potřeba číst jako omezený a kontextově závislý, nikoli jako obecný efekt pro všechny folátové režimy [[Lonn et al., 2006](#); [Bønaa et al., 2006](#); [VITATOPS Trial Study Group et al., 2010](#)].

Přímá evidence pro samotný 5-MTHF na tvrdé vaskulární výsledky zůstává negativní nebo nedostatečná. SU.FOL.OM3, největší studie přímo s 5-MTHF na tvrdé vaskulární koncové body, byla negativní [[Galan et al., 2010](#)]. To je důležité: u folát-obsahujících režimů snižujících homocystein a zejména u kyseliny listové v nefortifikovaných populacích existuje důkaz pro přibližně 10 % relativní snížení rizika cévní mozkové příhody, ale tento závěr nelze jednoduše přepsat na methylfolát.

Genetická evidence MTHFR / homocystein podporuje kauzální vztah mezi vyšším homocysteinem a vyšším rizikem cévní mozkové příhody, ale sama o sobě neprokazuje, že každá folátová intervence bude mít stejný klinický přínos [[Holmes et al., 2011](#); [Yuan et al., 2021](#)].

Novější bezpečnostní vrstvu přidává práce Zhang et al. z roku 2025: kombinace vyššího folátu a vyšší methylmalonové kyseliny (MMA), markeru funkčního deficitu vitamínu B12, byla observačně spojena s vyšší kardiovaskulární mortalitou a doplněna mechanistickými experimenty [[Zhang et al., 2025](#)]. Nejde o důkaz, že standardní dávky folátu jsou kardiotoxické; prakticky to spíše posiluje požadavek kontrolovat B12 a u rizikových osob i MMA při dlouhodobých vyšších dávkách.

3.4 Deprese, kognice a neuropsychiatrie

Nejpřímější specifická evidence pro L-methylfolát se týká augmentace SSRI/SNRI u pacientů s neúplnou odpovědí. Trial s 7,5 mg signifikantní efekt neukázal, ale ve druhém trialu při 15 mg/den byla vyšší míra odpovědi 32,3 % vs. 14,6 % a příznivější změna depresivních symptomů [[Papakostas et al., 2012](#)]. Shelton et al. podporují hlavně hypotézu, že větší přínos může být u vybraných podskupin s obezitou nebo zánětlivými biomarkery; nejde o obecný důkaz jednoho souhrnného HDRS efektu pro všechny pacienty [[Shelton et al., 2015](#)]. Meta-analýza specificky pro L-methylfolát ukázala příznivý souhrnný signál pro odpověď i kontinuální symptomy, ale data zůstávají malá a citlivá na podskupinové analýzy [[Maruf et al., 2022](#)].

Nejpoctivější závěr proto je, že L-methylfolát 15 mg/den může u části pacientů se SSRI/SNRI-rezistentní depresí přinést malý doplňkový efekt. Tento závěr nelze automaticky přenést na běžnou kyselinu listovou ani na nízké nutriční dávky.

U kognice je situace slabší. Některé studie ukazují malé zlepšení dílčích testů nebo nižší rychlost atrofie mozku u mírné kognitivní poruchy [[Durga et al., 2007](#); [Smith et al., 2010](#); [Douaud et al., 2013](#)], ale širší meta-analýzy neprokazují klinicky významný přínos pro globální kognici a změna MMSE kolem 0,14 bodu je pod prahem praktické relevance [[Clarke et al., 2014](#); [Wang et al., 2022](#)]. Samostatná RCT u Alzheimerovy choroby byla negativní [[Aisen et al., 2008](#)].

3.5 Onkologie

Současná randomizovaná evidence neukazuje onkologický preventivní efekt suplementace kyselinou listovou. Zároveň během přibližně 5 let nepřináší přesvědčivý signál významného zvýšení celkové incidence nádorů [[Vollset et al., 2013](#); [Qin et al., 2013](#)]. Prakticky je ale důležité neztratit ze zřetele biologickou dvojroli folátu: deficit může zhoršovat stabilitu DNA, zatímco nadbytek může teoreticky podporovat proliferaci již existujících prekanceróz nebo nádorových buněk.

Varovné signály nižší jistoty existují u rekurence pokročilých adenomů a u karcinomu prostaty při dlouhodobé vysokodávkové suplementaci [[Cole et al., 2007](#)]. Přímá klinická evidence pro methylfolát v onkologii v zásadě chybí.

3.6 Diabetes a metabolické zdraví

Evidence zde míří hlavně na zástupný ukazatele a týká se převážně kyseliny listové nebo širších folátových intervencí. Meta-analýzy ukazují malé snížení inzulinu nalačno, HOMA-IR a lačné glykemie, ale bez robustního efektu na HbA1c a bez spolehlivě doloženého dopadu na prevenci diabetu 2. typu [[Zhao et al., 2018](#); [Lind et al., 2019](#); [Asbaghi et al., 2021](#)].

Jde tedy spíše o statisticky zajímavé, ale klinicky omezené změny. Pro samotný methylfolát v této oblasti přesvědčivá klinická evidence chybí.

3.7 Biologické stárnutí a dlouhověkost

Pro kyselinu listovou ani methylfolát nemáme kvalitní randomizované důkazy, že by prodlužovaly život nebo snižovaly celkovou mortalitu v běžné populaci. Velké studie snižování homocysteinu pomocí folátu a dalších vitaminů skupiny B zůstávají pro mortalitu převážně negativní [[Martí-Carvajal et al., 2017](#); [Armitage et al., 2010](#); [Albert et al., 2008](#)]. Novější dávkově-odpověďová meta-analýza prospektivních kohort také neprokázala jednoznačnou ochranu vyšších folátových biomarkerů před celkovou, kardiovaskulární ani nádorovou mortalitou; příznivější vztahy pro příjem folátu ze stravy zůstávají observační a náchylné ke confoundingu [[Fallah et al., 2025](#)].

Novější vrstvu přidávají observační NHANES analýzy biomarkerů biologického stárnutí. Wang et al. popsali nelineární vztah tvaru U mezi erytrocytárním folátem a PhenoAgeAccel; inflexní bod byl kolem 732,9 ng/ml. Pod touto hranicí vyšší folát koreloval s pomalejším biologickým stárnutím, nad ní se asociace obracela [[Wang et al., 2025](#)].

Tento signál je relevantní jako hypotéza pro biologické stárnutí, nikoli jako důkaz skutečného healthspanu, disability-free survival, mortality nebo automatického přínosu suplementace. Jde o observační data náchylná k confoundingu, bias zdravého uživatele a reverzní kauzalitě [[Rotstein et al., 2022](#); [Michels et al., 2024](#)].

4. Dávkování a forma užívání

4.1 Dávkování podle cílového efektu

Cílový efekt	Preferovaná strategie	Kdy začít a jak dlouho	Praktický komentář
Standardní prevence defektů neurální trubice	0,4–0,8 mg kyseliny listové denně	Ideálně alespoň 1 měsíc před početím a v 1. trimestru; v praxi kontinuálně u osob, které mohou otěhotnět [US Preventive Services Task Force et al., 2023]	Nejsilnější evidence klinických výsledků se týká kyseliny listové, ne methylfolátu
Vysoce rizikové těhotenství	4 mg/den kyseliny listové pod lékařským vedením	Prekoncepčně a v časném těhotenství [Wilson et al., 2022]	Strategie vyhrazená pro vysoce rizikové ženy
Nízký folát nebo vyšší homocystein	Obvykle 0,8–1,2 mg kyseliny listové nebo 400–800 µg 5-MTHF denně	Týdny až měsíce podle cíle [Huang et al., 2024 ; Lamers et al., 2004]	Pro methylfolát jde hlavně o biomarkerový, nikoli klinicky prokázaný benefit
Rychlé dosažení preventivního RBC folátu	800 µg/den může zkrátit čas k RBC folátu nad 906 nmol/l	Přibližně 4 týdny v malé studii [Brämswig et al., 2009]	Jde o zástupný ukazatel
Augmentace antidepressiva	L-methylfolát 15 mg/den	Typicky několik týdnů až měsíců v rámci psychiatrické léčby [Papakostas et al., 2012 ; Maruf et al., 2022]	Jediná specifická klinická oblast, kde má 5-MTHF přímější využití
Rekurentní potraty a reprodukční indikace	5-MTHF 1 mg/den bylo testováno, ale superiorita vůči kyselině listové neprokázána	Individuálně podle specialisty [Hekmatdoost et al., 2015]	Není důvod tvrdit, že 5-MTHF je zde prokázaně lepší

4.2 Srovnání forem folátu

- **Kyselina listová versus 5-MTHF.** 5-MTHF má farmakokinetické výhody a nižší expozici nemetabolizované kyselině listové [[Prinz-Langenohl et al., 2009](#); [Cochrane et al., 2024](#)]. Tvrdá data pro prevenci defektů neurální trubice a pro mírné snížení rizika cévní mozkové příhody však patří hlavně kyselině listové.
- **Folinát.** Není to „lepší běžný folát“, ale léková forma významná hlavně v kontextu methotrexátu [[Prey et al., 2009](#)].
- **MTHFR varianta.** U části osob s MTHFR C677T může být methylfolát biologicky elegantnější volbou, protože obchází část konverzní dráhy. To ale nepřepisuje evidenci klinických výsledků ve prospěch 5-MTHF [[Prinz-Langenohl et al., 2009](#); [Lamers et al., 2004](#); [Holmes et al., 2011](#)].

4.3 Forma a časování

- Tablety, kapsle i tekuté formy mají při bioekvivalentní dávce srovnatelný praktický význam; kvalitní humánní data neukazují, že by galenická forma sama o sobě měnila tvrdé klinické výsledky.
- Časování během dne není standardizováno a neexistuje zavedené „loading“ schéma.
- Dostupná data nepodporují klinicky významnou závislost účinku na jídle.
- U methotrexátu nebo antifolátových antibiotik se neřeší vstřebávání, ale farmakodynamická interakce; prostý hodinový odstup tedy jádro problému neřeší.

5. Rizika, kontraindikace a lékové interakce

Ve studiích s kyselinou listovou i 5-MTHF byl bezpečnostní profil obecně příznivý. Bezpečnost ale není synonymem pro univerzální přínos ani pro neomezenou vhodnost vysokých dávek.

5.1 Hlavní bezpečnostní témata

- **Horní tolerovatelný limit.** Pro dospělé je horní tolerovatelný limit pro folát z doplňků a fortifikovaných potravin 1 000 µg/den, včetně těhotných a kojících žen. EFSA tento bezpečnostní rámec vztahuje i na autorizované doplňkové formy 5-MTHF; limit se nevztahuje na přirozený folát z běžných potravin ani na indikované léčebné dávky pod lékařským dohledem [[EFSA Panel on Nutrition et al., 2023](#)].
- **Deficit vitamínu B12.** Folát může normalizovat hematologické projevy, zatímco neurologické postižení B12 může pokračovat. To je prakticky nejdůležitější bezpečnostní bod, zejména u dlouhodobé vyšší dávky. U rizikových osob dává smysl doplnit vitamin B12 také o MMA jako marker funkčního deficitu; nová observačně-mechanistická data naznačují, že kombinace vysokého folátu a vysoké MMA může být nepříznivým kardiovaskulárním signálem [[Morris et al., 2007](#); [Selhub et al., 2022](#); [Zhang et al., 2025](#)].
- **Nemetabolizovaná kyselina listová (UMFA).** Po syntetické kyselině listové je běžně měřitelná nemetabolizovaná frakce. Jedna studie s vysokou dávkou 5 mg/den popsala souběh vyšší UMFA a nižší NK cytotoxicity, ale dlouhodobý klinický význam zůstává nejistý [[Pfeiffer et al., 2015](#); [Obeid et al., 2016](#); [Paniz et al., 2017](#)].
- **Onkologická opatrnost.** RCT celkově neukazují vyšší nádorové riziko, ale u anamnézy pokročilých adenomů nebo aktivní neoplazie není rozumné dlouhodobě improvizovat s vysokými

dávkami [[Vollset et al., 2013](#); [Qin et al., 2013](#); [Cole et al., 2007](#)].

- **Psychiatrická aktivace.** U L-methylfolátu v augmentační psychiatrii je vhodná zvýšená opatrnost u bipolární poruchy nebo anamnézy aktivace; přímá bezpečnostní data jsou minimální a manický switch nelze vyloučit [[Nierenberg et al., 2017](#); [Shelton et al., 2015](#)].

5.2 Absolutní kontraindikace

Silný seznam specifických absolutních kontraindikací z humánní recenzované literatury neplyne. Prakticky jedinou jasnou absolutní kontraindikací zůstává prokázaná hypersenzitivita na přípravek nebo pomocné látky. Většina důležitých omezení spadá do kategorie zvýšené opatrnosti.

5.3 Zvýšená opatrnost

- **Nevyšetřený nebo neléčený deficit vitamínu B12.** Před dlouhodobou vyšší dávkou je rozumné zkontrolovat B12 a podle kontextu i MMA.
- **Těhotenství a dlouhodobé vyšší dávky.** Standardní dávkování kyseliny listové má nejpevnější evidenci klinických výsledků, ale dlouhodobé nebo vyšší dávky bez indikace nejsou neutrální rutina; observační data naznačují možné metabolické riziko včetně gestačního diabetu, zejména při nízkém B12 [[Gómez-Cabrera et al., 2025](#)].
- **Anamnéza kolorektálního adenomu, aktivní onkologické onemocnění nebo plán dlouhodobé vysokodávkové suplementace.** Dual-role folátu je důvodem k opatrnosti, nikoli k alarmismu.
- **Chronické onemocnění ledvin.** Folát zde snižuje homocystein, ale neprokazuje se tím kardiovaskulární benefit [[Jardine et al., 2012](#)].
- **Těhotenství při léčbě antiepileptiky.** Folát je standardní součástí prekoncepční péče, ale malformační riziko antiepileptik plně nemaže [[Kerr et al., 2020](#); [Wilson et al., 2022](#)].
- **Bipolární porucha nebo anamnéza aktivace.** Platí hlavně při vyšších dávkách L-methylfolátu v psychiatrii.
- **Epilepsie nebo bipolární porucha léčená antiepileptiky / stabilizátory nálady.** Největší praktická opatrnost je u fenytoinu, kde může folát měnit hladiny nebo klinickou odpověď. U karbamazepinu a valproátu je dobře popsán vztah k nižšímu folátovému statusu; u lamotriginu je přímá evidence slabší. Při vyšších dávkách folátu nebo methylfolátu je rozumné sledovat neurologickou a psychiatrickou stabilitu a podle kontextu i sérové hladiny léčiva [[Dinc et al., 2018](#); [Gorjipour et al., 2013](#); [Xu et al., 2019](#); [Nayyar et al., 2014](#)].
- **Sulfasalazin nebo dlouhodobé užívání cholestyraminu.** Sulfasalazin může inhibovat střevní absorpci folátu i transportér reduced folate carrier (RFC); dlouhodobá cholestyraminová pryskyřice může snižovat sérový a erytrocytární folát. U dlouhodobé léčby dává smysl sledovat folátový status a doplňování řešit s lékařem [[Halsted et al., 1981](#); [Jansen et al., 2004](#); [West et al., 1975](#)].

5.4 Tabulka lékových interakcí

Léčivo / skupina	Co mění hladinu nebo funkci folátu	Vliv folátu / 5-MTHF na léčivo nebo efekt	Praktický postup
Methotrexát v nízkých dávkách pro zánětlivá onemocnění	Snižuje funkční dostupnost folátu inhibicí DHFR	Folic/folinic acid snižuje hepatální a gastrointestinální toxicitu; evidence je pro kyselinu listovou nebo folinát, ne specificky pro 5-MTHF [Prev et al., 2009 ; van Ede et al., 2001]	Řídit se specialistickým režimem; často se používá jiný den nebo alespoň 24 hodin po methotrexátu
Methotrexát ve vysokých onkologických dávkách	Výrazná antifolátová toxicita	Standardem je folinátová „rescue“ strategie, nikoli samovolná suplementace methylfolátem	Striktně dle onkologického protokolu
Trimethoprim nebo kotrimoxazol	Antagonizují folátový metabolismus	Prostý časový odstup neřeší farmakodynamickou interakci [Ford et al., 2014 ; Muanda et al., 2018 ; Boerriqter et al., 2024]	Zvažovat klinický kontext, zejména v časném těhotenství
Sulfasalazin	Inhibuje střevní absorpci folátu a může blokovat transportér reduced folate carrier (RFC)	Může přispívat k folátovému deficitu; při kombinaci s methotrexátem je prakticky důležité řídit folátovou osu podle specialisty [Halsted et al., 1981 ; Jansen et al., 2004]	U dlouhodobé léčby sledovat folátový status; suplementaci řešit podle indikace a souběžné terapie
Cholestyramin a jiné aniontoměníče pryskyřice	Mohou při dlouhodobé léčbě zhoršovat střevní absorpci folátu	Folát obvykle nemění účinek pryskyřice, ale může korigovat depleci; u dlouhodobé léčby je vhodné sledovat folátový status [West et al., 1975]	Oddělit od jiných léků podle SPC; u dlouhodobé léčby zvažovat laboratorní kontrolu folátu
Antiepileptika a stabilizátory nálady (fenytoin, karbamazepin, valproát; lamotrigin méně přímo)	Mohou měnit folátový status, vitamin B12 a homocystein	Největší praktická opatrnost je u fenytoinu, kde suplementace folátem může u části pacientů měnit hladiny nebo klinickou odpověď; u valproátu/karbamazepinu jde častěji o folátový status a u lamotriginu je evidence méně přímá. Časový odstup jádro interakce neřeší [Dinc et al., 2018 ; Goriipour et al., 2013 ; Xu et al., 2019 ; Navvar et al., 2014]	Vyšší dávky folátu nebo methylfolátu neimprovizovat bez dohledu; u fenytoinu podle kontextu zvažovat i hladinu léčiva
Metformin	Z pohledu folátu je důležitý hlavně nepřímo přes riziko nižšího vitamínu B12	Nepřímé riziko spočívá hlavně v maskování hematologických projevů B12 deficitu vysokým folátem [Morris et al., 2007 ; Selhub et al., 2022]	Není nutný odstup; při dlouhodobé léčbě dává smysl sledovat vitamin B12 a podle klinického kontextu zvážit i MMA

Léčivo / skupina	Co mění hladinu nebo funkci folátu	Vliv folátu / 5-MTHF na léčivo nebo efekt	Praktický postup
Levothyroxin, tetracykliny, fluorochinolony, bisfosfonáty	Pro folát ani 5-MTHF nebyla prokázána významná chelační interakce	Folát nefunguje jako typický iontový chelátor	Rutinní hodinový odstup není nutný z chelačních důvodů; pokud je přípravek kombinovaný s minerály, řídit se pravidly pro daný minerál

6. Limity současné evidence

Interpretaci výsledků omezuje několik průřezových metodologických problémů.

6.1 Starší RCT a neetická neopakovatelnost klíčových těhotenských studií

Nejlepší důkaz pro prevenci defektů neurální trubice stojí na starších RCT a komunitních intervencích. Nové placebo-kontrolované studie by dnes byly eticky problematické, takže tuto oblast musíme přijmout tak, že nejtvrďší důkaz je historický, nikoli čerstvě replikovaný [[MRC Vitamin Study Research Group et al., 1991](#); [Czeizel et al., 1992](#); [De-Regil et al., 2015](#)].

6.2 Míchání formulací a B-komplexů

Mnoho vaskulárních, kognitivních a metabolických studií testovalo směs kyseliny listové s vitaminy B6/B12. Izolovat čistý efekt samotné kyseliny listové nebo samotného methylfolátu proto často není možné; velké negativní studie SEARCH a WAFACS jsou zároveň důležitým důvodem, proč nelze z poklesu homocysteinu vyvozovat automatický pokles infarktu nebo mortality [[Lonn et al., 2006](#); [Bønaa et al., 2006](#); [VITATOPS Trial Study Group et al., 2010](#); [Armitage et al., 2010](#); [Albert et al., 2008](#)].

6.3 Fortifikace zásadně mění externí validitu

Efekt na cévní mozkovou příhodu závisí na vstupním folátovém stavu. Přenos dat z nefortifikovaných populací do fortifikovaných zemí je metodicky riskantní [[Zhao et al., 2017](#)].

6.4 Zástupné ukazatele a malá klinická velikost efektu

U deprese, endoteliální funkce, HOMA-IR, MMSE nebo atrofie mozku často vidíme statistickou signifikanci, ale klinická významnost je omezená nebo nejistá [[Wang et al., 2022](#); [Asbaghi et al., 2021](#)]. To je přesně důvod, proč nelze biomarkerové nebo malé testové změny zaměňovat za velký praktický benefit.

6.5 Jak číst GRADE tabulku u biomarkerů

GRADE tabulka je praktické vrstvení jistoty evidence pro konkrétní tvrzení. U biomarkerů a zástupných ukazatelů znamená stupeň A/B jistotu daného biomarkerového efektu, nikoli automaticky jistotu patientsky důležitého klinického přínosu.

6.6 Methylfolát má silnější biologickou logiku než data o tvrdých klinických výsledcích

U 5-MTHF je rozdíl mezi mechanistickou plausibilitou a klinickým důkazem obzvláště důležitý. Lepší farmakokinetika, argument kolem MTHFR nebo nižší expozice nemetabolizované kyselině listové nejsou automatickým důkazem převahy na úrovni defektů neurální trubice, cévní mozkové příhody nebo dlouhověkosti [[Prinz-Langenohl et al., 2009](#); [Holmes et al., 2011](#); [Samaniego-Vaesken et al., 2024](#)].

6.7 Biologické stárnutí zůstává observační

Biologické stárnutí a PhenoAgeAccel dnes stojí téměř celé na observačních datech, náchylných k confoundingu a bias zdravého uživatele. Tato oblast je zajímavá, ale nesmí být zaměněna za důkaz, že suplementace automaticky zpomaluje stárnutí, prodlužuje skutečný healthspan nebo prodlužuje život [[Wang et al., 2025](#); [Rotstein et al., 2022](#); [Michels et al., 2024](#)].

6.8 Nové bezpečnostní signály nejsou důkazem plošné škodlivosti

Data o gestačním diabetu, UMFA/NK cytotoxicitě a kombinaci vysokého folátu s vysokou MMA jsou důležitá hlavně jako brzda proti dlouhodobému vysokodávkovému užívání bez indikace. Většinou jde o observační, mechanistickou nebo evidenci ze zástupných ukazatelů, nikoli o důkaz, že standardní perikoncepční dávky kyseliny listové jsou škodlivé [[Gómez-Cabrera et al., 2025](#); [Paniz et al., 2017](#); [Zhang et al., 2025](#)].

7. Závěr a praktická doporučení

Nejsilnější klinická evidence patří kyselině listové. Perikoncepční suplementace zůstává zlatým standardem: riziko defektů neurální trubice snižuje přibližně o 70 %.

U folát-obsahujících režimů snižujících homocystein a zejména u kyseliny listové v nefortifikovaných populacích existuje také silnější důkaz pro přibližně 10 % relativní snížení rizika cévní mozkové příhody. Absolutní přínos je spíše malý a nelze ho automaticky přenést na samotný methylfolát.

Nejpřímější účinky folátových intervencí jsou zvýšení folátového statusu a snížení homocysteinu. Methylfolát dává smysl při nízkém folátu, vyšším homocysteinu nebo u části osob s MTHFR C677T; neprokazuje však lepší tvrdé klinické výsledky než kyselina listová.

U deprese jde hlavně o augmentaci SSRI/SNRI u části pacientů; efekt L-methylfolátu je malý doplňkový a nelze jej přenášet na běžnou kyselinu listovou ani nízké nutriční dávky. Pro infarkt myokardu, kardiovaskulární mortalitu, celkovou mortalitu, glykovaný hemoglobin (dlouhodobý krevní cukr) nebo celkové nádorové riziko se přesvědčivý přínos neprokazuje.

Novější observační NHANES data naznačují vztah folátového stavu k biomarkerům biologického stárnutí, nejde však o kauzální důkaz přínosu suplementace ani o přímý důkaz prodloužení života ve zdraví. Před dlouhodobou vyšší dávkou je rozumné zkontrolovat

vitamin B12, u rizikových osob zvážit i MMA, respektovat horní tolerovatelný limit pro doplňkový/fortifikovaný folát, držet se standardního těhotenského dávkování a zohlednit souběžnou léčbu methotrexátem, trimethoprimem, kotrimoxazolem, antiepileptiky, sulfasalazinem nebo cholestyraminem.

8. GRADE hodnocení

A - Silná evidence		B - Střední evidence		C - Omezená evidence		D - Slabá evidence	
Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů			
Prenatální zdraví a vrozené vady							
Riziko defektů neurální trubice (kyselina listová) Zdroje: [1] [25] [26] [27]	B	Příznivý	Cochrane hlavní analýza: relativní riziko (RR) 0,31 (0,17–0,58); MRC rekurentní studie: RR 0,28 (0,12–0,71)	Historické RCT + komunitní studie; nejtvrďší evidence klinických výsledků v celé oblasti			
Prevence defektů neurální trubice (5-MTHF) Zdroje: [4] [7] [33]	D	Neprokázáno	Biomarkerová ekvivalence folátového statusu a nižší UMFA, bez přímého důkazu na NTD jako klinický výsledek	Malé biomarkerové studie v těhotenství; novější RCT s 6S-5-MTHF sleduje folátový status a UMFA, nikoli výskyt NTD			
Riziko vrozených srdečních vad (observační data) Zdroje: [30] [31]	C	Příznivý	Observační meta-analýzy naznačují nižší riziko; heterogenita je vysoká a kauzalita nejistá	Observační studie a meta-analýzy; výrazně slabší důkaz než u defektů neurální trubice			
Kardiovaskulární zdraví							
Riziko cévní mozkové příhody (folát-obsahující režimy; zejména bez fortifikace) Zdroje: [2] [3] [36] [37] [80]	A	Příznivý	Cochrane: RR 0,90 (0,82–0,99); Li 2016: RR 0,90 (0,84–0,96); CSPPT: HR 0,79 (0,68–0,93)	Meta-analýzy RCT + CSPPT; malý a kontextově závislý efekt, nikoli důkaz pro všechny formy folátu			
Snížení plazmatického homocysteinu (kyselina listová / 5-MTHF) Zdroje: [13] [22] [23]	A	Příznivý (zástupný ukazatel)	Pokles přibližně o 20–25 %; podobný směr u kyseliny listové i 5-MTHF	RCT a studie vztahu mezi dávkou a účinkem; velmi konzistentní biomarkerový efekt			
Sérový a erytrocytární folát (kyselina listová / 5-MTHF) Zdroje: [6] [7] [13]	B	Příznivý (zástupný ukazatel)	5-MTHF zvyšuje folátový status alespoň srovnatelně; někdy s vyšší expozicí	Malé RCT a farmakokinetické studie; bez vazby na tvrdé klinické výsledky			
Riziko infarktu myokardu Zdroje: [2] [3] [34] [35] [76] [77]	A	Neutrální – žádný efekt	Bez přesvědčivého rozdílu; Li 2016 pro ischemickou chorobu srdeční: RR 1,04 (0,99–1,09)	Velké RCT a meta-analýzy intervencí snižujících homocystein			
Celková kardiovaskulární mortalita Zdroje: [2] [34] [35] [76]	A	Neutrální – žádný efekt	Bez přesvědčivého rozdílu	Velké RCT a meta-analýzy			

Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů
Endotelově závislá vazodilatace (5-MTHF) Zdroje: [15] [16] [17]	C	Příznivý (zástupný ukazatel)	Krátkodobé zlepšení endotelální funkce	Malé mechanistické a ex vivo studie
Genetika a forma folátu				
MTHFR 677TT, homocystein a cévní riziko Zdroje: [5] [39]	C	Nepříznivá asociace	Vyšší homocystein a vyšší riziko cévní mozkové příhody v nízkofolátových populacích	Genetické a observační studie; nepřímá evidence
Duševní zdraví a kognice				
Deprese - augmentace L-methylfolátu k SSRI/SNRI Zdroje: [41] [42] [43]	C	Příznivý	Malý doplňkový efekt; pozitivní signál hlavně při 15 mg/den a v některých podskupinách; pooled standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) přibližně -0,38	Malé randomizované kontrolované studie, exploratorní podskupiny a meta-analýza; efekt na hranici klinické významnosti
Globální kognitivní funkce u starších osob Zdroje: [47] [48]	B	Bez klinicky významného efektu	Meta-analýzy bez robustního klinického zlepšení	Velké meta-analýzy a B-vitaminové studie
MMSE Zdroje: [48]	C	Příznivý (klinicky marginální)	Průměrný rozdíl (MD) 0,14 bodu (0,04-0,23)	Meta-analýza, ale hluboko pod prahem klinické významnosti
Zpomalení atrofie mozku u mírné kognitivní poruchy Zdroje: [45] [46]	C	Příznivý (zástupný ukazatel)	0,76 % vs. 1,08 % ročně	RCT s B-vitamins; zástupný ukazatel, ne klinická demence
Onkologie				
Celkové riziko nádorů (kyselina listová) Zdroje: [50] [51]	A	Neutrální - žádný efekt (krátko- až střednědobě)	Relativní riziko (RR) přibližně 1,05-1,06 bez signifikantního rozdílu	Meta-analýza individuálních dat a další RCT meta-analýzy; ne definitivní exonerace dlouhodobých vysokých dávek
Riziko kolorektálního adenomu u osob s předchozím adenomem Zdroje: [52]	C	Varovný signál	Varovné signály u pokročilých lézí a rekurence při dlouhodobé suplementaci	Sekundární analýzy a nižší jistota
Diabetes a metabolismus				
Glykémie nalačno a inzulínová rezistence (HOMA-IR) Zdroje: [19] [20] [53]	C	Statisticky příznivý, klinicky nejistý	Malé poklesy glykémie nalačno a HOMA-IR, bez jasného praktického dopadu	Meta-analýzy RCT s vysokou heterogenitou a zástupnými ukazateli
Glykovaný hemoglobin (dlouhodobý krevní cukr) Zdroje: [19] [20]	B	Neutrální - žádný efekt	Bez spolehlivého rozdílu	Meta-analýzy RCT

Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů
Riziko gestačního diabetu při vysokém nebo dlouhodobém příjmu kyseliny listové Zdroje: [32]	D	Varovný observační signál	Možné vyšší riziko zejména při dlouhodobém perikoncepčním užívání nebo dávkách ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{den}$; citlivé na status vitamínu B12	Převážně observační a heterogenní data; vysoké riziko confoundingu a zkreslení indikací
Dlouhověkost a biologické stárnutí				
Celková úmrtnost při snižování homocysteinu vitaminy skupiny B Zdroje: [2] [34] [35] [54] [76] [77]	A	Neutrální – žádný efekt	RCT bez přesvědčivého snížení mortality; vyšší folátové biomarkery v kohortách nejsou jednoznačně spojeny s nižší mortalitou	Velké RCT a Cochrane meta-analýza
Biologické stárnutí / PhenoAgeAccel (folátový status) Zdroje: [21] [55] [56]	D	Nelineární observační asociace	Nelineární vztah k biomarkeru PhenoAgeAccel; inflexní bod přibližně 732,9 ng/ml	Observační NHANES analýza biomarkeru; bez intervenčního důkazu healthspanu nebo mortality

9. Použitá literatura

- [1] De-Regil LM, et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects 2015. PMID 26662928. DOI 10.1002/14651858.cd007950.pub3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662928/>
- [2] Martí-Carvajal AJ, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events 2017. PMID 28816346. DOI 10.1002/14651858.cd006612.pub5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816346/>
- [3] Li Y, et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials 2016. PMID 27528407. DOI 10.1161/jaha.116.003768.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528407/>
- [4] Samaniego-Vaesken ML, et al. Supplementation with Folic Acid or 5-Methyltetrahydrofolate and Prevention of Neural Tube Defects: An Evidence-Based Narrative Review 2024. PMID 39339754. DOI 10.3390/nu16183154.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39339754/>
- [5] 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 2011. PMID 21803414. DOI 10.1016/s0140-6736(11)60872-6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21803414/>
- [6] Prinz-Langenohl R, et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C-->T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase 2009. PMID 19917061. DOI 10.1111/j.1476-5381.2009.00492.x.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917061/>
- [7] 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 2024. PMID 37649241. DOI 10.1017/s0007114523001733.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37649241/>
- [8] Pfeiffer CM, et al. Unmetabolized folic acid is detected in nearly all serum samples from US children, adolescents, and adults 2015. PMID 25733468. DOI 10.3945/jn.114.201210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733468/>
- [9] Obeid R, et al. Folic acid causes higher prevalence of detectable unmetabolized folic acid in serum than B-complex: a randomized trial 2016. PMID 25943647. DOI 10.1007/s00394-015-0916-z.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943647/>
- [10] Paniz C, et al. A Daily Dose of 5 mg Folic Acid for 90 Days Is Associated with Increased Serum Unmetabolized Folic Acid and Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity in Healthy Brazilian Adults 2017. PMID 28724658. DOI 10.3945/jn.117.247445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28724658/>
- [11] Danchin A, et al. One-carbon metabolism, folate, zinc and translation 2020. PMID 32153134. DOI 10.1111/1751-7915.13550.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153134/>
- [12] Steele JW, et al. One-carbon metabolism and folate transporter genes: Do they factor prominently in the genetic etiology of neural tube defects? Biochimie 2020. PMID 32061804. DOI 10.1016/j.biochi.2020.02.005.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061804/>
- [13] Lamers Y, et al. Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women 2004. PMID 14985224. DOI 10.1093/ajcn/79.3.473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14985224/>
- [14] 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 2002. PMID 12486865. DOI 10.1046/j.1365-2362.2002.01055.x.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12486865/>
- [15] 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/>

- [16] 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 2006. PMID 16940192. DOI 10.1161/circulationaha.106.612325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16940192/>
- [17] Stanhewicz AE, et al. Folic acid supplementation improves microvascular function in older adults through nitric oxide-dependent mechanisms 2015. PMID 25748442. DOI 10.1042/cs20140821. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25748442/>
- [18] 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 2014. PMID 24813065. DOI 10.4088/jcp.13m08947. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813065/>
- [19] Lind MV, et al. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials 2019. PMID 30615110. DOI 10.1093/ajcn/nqy234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30615110/>
- [20] 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 2021. PMID 34371867. DOI 10.3390/nu13072355. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371867/>
- [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 2025. PMID 40612295. DOI 10.3389/fnut.2025.1504441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40612295/>
- [22] Zappacosta B, et al. Homocysteine lowering by folate-rich diet or pharmacological supplementations in subjects with moderate hyperhomocysteinemia 2013. PMID 23698160. DOI 10.3390/nu5051531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23698160/>
- [23] Huang X, et al. Optimal folic acid dosage in lowering homocysteine: Precision Folic Acid Trial to lower homocysteine (PFAT-Hcy) 2024. PMID 38478042. DOI 10.1007/s00394-024-03344-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38478042/>
- [24] Brämswig S, et al. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women 2009. PMID 20108207. DOI 10.1024/0300-9831.79.2.61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20108207/>
- [25] MRC Vitamin Study Research Group, et al. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study 1991. PMID 1677062. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1677062/>
- [26] Czeizel AE, et al. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation 1992. PMID 1307234. DOI 10.1056/nejm199212243272602. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1307234/>
- [27] Berry RJ, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China 1999. PMID 10559448. DOI 10.1056/nejm19991113412001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10559448/>
- [28] US Preventive Services Task Force, et al. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement 2023. PMID 37526713. DOI 10.1001/jama.2023.12876. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37526713/>
- [29] Wilson RD, et al. Guideline No 2022. PMID 35691683. DOI 10.1016/j.jogc.2022.04.004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35691683/>
- [30] Wondemagegn AT, et al. The association between folic acid supplementation and congenital heart defects: Systematic review and meta-analysis 2022. PMID 35284077. DOI 10.1177/20503121221081069. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35284077/>
- [31] Cheng Z, et al. Evaluation of the association between maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis 2022. PMID 35346212. DOI 10.1186/s12937-022-00772-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35346212/>

- [32] Gómez-Cabrera AS, et al. Folic Acid Supplementation and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review of the Literature 2025. PMID 40869296. DOI 10.3390/ijms26167977.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40869296/>
- [33] Draicchio F, et al. Using 6S-5-methyltetrahydrofolate instead of folic acid in prenatal multivitamin reduces unmetabolized folic acid concentrations in the mother-fetus dyad: a 24-week randomized controlled trial 2026. PMID 41971363. DOI 10.3389/fnut.2026.1679067.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41971363/>
- [34] Armitage JM, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial 2010. PMID 20571015. DOI 10.1001/jama.2010.840.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20571015/>
- [35] Albert CM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial 2008. PMID 18460663. DOI 10.1001/jama.299.17.2027.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18460663/>
- [36] 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 2015. PMID 25771069. DOI 10.1001/jama.2015.2274.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771069/>
- [37] Zhang N, et al. Folic acid supplementation for stroke prevention: A systematic review and meta-analysis of 21 randomized clinical trials worldwide 2024. PMID 38824900. DOI 10.1016/j.clnu.2024.05.034.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38824900/>
- [38] Galan P, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial 2010. PMID 21115589. DOI 10.1136/bmj.c6273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115589/>
- [39] Yuan S, et al. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study 2021. PMID 33888102. DOI 10.1186/s12916-021-01977-8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888102/>
- [40] Zhang X, et al. Interactive effects of folate and methylmalonic acid on cardiovascular disease mortality: Epidemiological and experimental evidence 2025. PMID 41399501. DOI 10.1016/j.isci.2025.114063.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41399501/>
- [41] Papakostas GI, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials 2012. PMID 23212058. DOI 10.1176/appi.ajp.2012.11071114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23212058/>
- [42] 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 2015. PMID 26613389. DOI 10.4088/jcp.14m09587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26613389/>
- [43] Maruf AA, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of L-Methylfolate Augmentation in Depressive Disorders 2022. PMID 34794190. DOI 10.1055/a-1681-2047.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34794190/>
- [44] 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 2007. PMID 17240287. DOI 10.1016/s0140-6736(07)60109-3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17240287/>
- [45] Smith AD, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial 2010. PMID 20838622. DOI 10.1371/journal.pone.0012244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838622/>
- [46] Douaud G, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment 2013. PMID 23690582. DOI 10.1073/pnas.1301816110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690582/>
- [47] 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 2014. PMID 24965307. DOI 10.3945/ajcn.113.076349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24965307/>

- [48] Wang Z, et al. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis 2022. PMID 34432056. DOI 10.1093/nutrit/nuab057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432056/>
- [49] Aisen PS, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial 2008. PMID 18854539. DOI 10.1001/jama.300.15.1774.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854539/>
- [50] 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 2013. PMID 23352552. DOI 10.1016/s0140-6736(12)62001-7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352552/>
- [51] Qin X, et al. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials 2013. PMID 23338728. DOI 10.1002/ijc.28038.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23338728/>
- [52] Cole BF, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial 2007. PMID 17551129. DOI 10.1001/jama.297.21.2351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17551129/>
- [53] 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 2018. PMID 29501221. DOI 10.1016/j.annepidem.2018.02.001.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501221/>
- [54] Fallah M, et al. Folate Biomarkers, Folate Intake, and Risk of Death From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies 2025. PMID 38950416. DOI 10.1093/nutrit/nuae077.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38950416/>
- [55] Rotstein A, et al. Serum folate deficiency and the risks of dementia and all-cause mortality: a national study of old age 2022. PMID 35292483. DOI 10.1136/ebmental-2021-300309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292483/>
- [56] Michels KB, et al. Impact of folic acid supplementation on the epigenetic profile in healthy unfortified individuals - a randomized intervention trial 2024. PMID 38096372. DOI 10.1080/15592294.2023.2293410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38096372/>
- [57] 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 2015. PMID 26630680. DOI 10.1371/journal.pone.0143569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26630680/>
- [58] Prey S, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review 2009. PMID 18945303. DOI 10.1111/j.1365-2133.2008.08876.x.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18945303/>
- [59] EFSA Panel on Nutrition, et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for folate 2023. PMID 37965303. DOI 10.2903/j.efsa.2023.8353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37965303/>
- [60] 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 2007. PMID 17209196. DOI 10.1093/ajcn/85.1.193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17209196/>
- [61] Selhub J, et al. Perspective: The High-Folate-Low-Vitamin B-12 Interaction Is a Novel Cause of Vitamin B-12 Depletion with a Specific Etiology-A Hypothesis 2022. PMID 34634124. DOI 10.1093/advances/nmab106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34634124/>
- [62] Nierenberg AA, et al. L-Methylfolate For Bipolar I depressive episodes: An open trial proof-of-concept registry 2017. PMID 27794238. DOI 10.1016/j.jad.2016.09.053.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27794238/>
- [63] Jardine MJ, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis 2012. PMID 22695899. DOI 10.1136/bmj.e3533.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695899/>

- [64] Kerr SM, et al. Folic acid antagonist use before and during pregnancy and risk for selected birth defects 2020. PMID 32875745. DOI 10.1002/bdr2.1789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32875745/>
- [65] Dinç D, et al. [The use of anticonvulsants and the levels of folate, vitamin B12 and homocysteine] 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 2013. PMID 23984007. DOI 10.5812/ircmj.9690.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23984007/>
- [67] 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) 2019. PMID 30896627. DOI 10.1097/md.00000000000014844.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896627/>
- [68] Nayyar AS, et al. Phenytoin, folic acid and gingival enlargement: Breaking myths 2014. PMID 24808697. DOI 10.4103/0976-237x.128666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24808697/>
- [69] Halsted CH, et al. Sulfasalazine inhibits the absorption of folates in ulcerative colitis 1981. PMID 6117796. DOI 10.1056/nejm198112173052506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6117796/>
- [70] Jansen G, et al. Sulfasalazine is a potent inhibitor of the transportér reduced folate carrier (RFC): implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis 2004. PMID 15248210. DOI 10.1002/art.20375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15248210/>
- [71] West RJ, et al. The effect of cholestyramine on intestinal absorption 1975. PMID 1168607. DOI 10.1136/gut.16.2.93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1168607/>
- [72] 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 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/>
- [73] Ford N, et al. Safety of cotrimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-analysis 2014. PMID 24853309. DOI 10.1097/qai.0000000000000211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853309/>
- [74] Muanda FT, et al. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study 2018. PMID 29424001. DOI 10.1111/bcp.13542.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29424001/>
- [75] Boerrigter E, et al. In depth: The drug interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and folic acid/folinic acid 2024. PMID 38880972. DOI 10.1111/bcp.16149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38880972/>
- [76] Lonn E, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease 2006. PMID 16531613. DOI 10.1056/nejmoa060900.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531613/>
- [77] Bønaa KH, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction 2006. PMID 16531614. DOI 10.1056/nejmoa055227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531614/>
- [78] VITATOPS Trial Study Group, et al. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial 2010. PMID 20688574. DOI 10.1016/s1474-4422(10)70187-3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20688574/>
- [79] Zhao M, et al. Meta-analysis of folic acid efficacy trials in stroke prevention: Insight into effect modifiers 2017. PMID 28404799. DOI 10.1212/wnl.00000000000003909.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404799/>

- [80]** Quinn M, et al. Global heterogeneity in folic acid fortification policies and implications for prevention of neural tube defects and stroke: a systematic review 2024. PMID 38169713.
DOI 10.1016/j.eclinm.2023.102366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38169713/>

Dokument vygenerován automaticky na základě analýzy vědecké literatury. Verze 1.08 | 2026-04-25 | Deep Research